

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Jakuba Novotného:

**„Ceramides and dimethylamino acid derivatives as skin barrier
modulators“**

Předložená disertační práce se zabývá cílenou syntézou akceleračních látek pro transdermální podání léčiv. Struktura studovaných látek byla odvozena od esterů substituovaných 2-dimethylaminoalkankarboxylových kyselin. U těchto látek byly studovány vlastnosti umožňující průnik léčiva přes kožní bariéru, přičemž nalezených poznatků lze využít k relativně bezpečnému lokálnímu i systémovému způsobu podání léčiv. Práce si klade za cíl porozumět chování kožních ceramidů a akceleračních látek transdermální penetrace a tvoří součást vysoce aktuální problematiky která je řešena na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty University Karlovy v Hradci Králové.

Disertační práce je sepsána poněkud nezvyklým způsobem, což patrně nevyklučuje Studijní a zkušební řád Karlovy University. První úvodní kapitolu následují čtyři kapitoly reprezentující samostatné práce se samostatným číslováním sloučenin a literatury. Jako druhá kapitola byla zařazena souhrnná práce autora se spoluautory, kde se však v objemu citovaných prací výsledky autora samotného poněkud ztrácejí. V dalších třech kapitolách – publikacích – jsou kromě abstraktů a úvodů uvedeny experimentální podmínky, výsledky a diskuse. Disertant tímto způsobem pominul klasické sepsání disertační práce, čímž však práce ztratila na čtivosti a přehlednosti. Autorovo „zjednodušení“ přináší čtenáři nemalé potíže při orientaci v textu: nepřehledné číslování sloučenin a literatury, pracné vyhledávání zkratk. Například zkratky jsou uvedeny uprostřed (str.47), nikoliv v úvodu nebo na závěr textu. Řada zkratk uvedených v publikacích se pak ani v přehledu zkratk nenachází (NBD). Pokud připustíme, že je možno výsledky disertační práce podat jako souhrn komentovaných publikací, což se mnohdy užívá u prací habilitačních, v případě této práce mi však schází jasný a explicitně vyjádřený komentář, který jen s obtížemi nalézáme již v kapitole druhé. Očekávám, že toto autor napraví ve své prezentaci a uvede své nepochybně kvalitní výsledky kompaktní a přehlednou formou.

Na disertanta mám tyto dotazy:

1. V diskusi uvádíte, že jste nenalezl významné rozdíly v účinnosti mezi opticky čistými (*R*), (*S*) a racemickým dodecyl 2-(dimethylamino)propanoátem (str 69.). Jak

to je s možným rozdílem v účinnosti mezi isomery *E* látek **7a-f** ve srovnání s jejich případnými *Z* isomery (str.82) ?

2. Ceramidy značené 7-nitrobenzofurazanovým skeletem byly aplikovány na živou lidskou kůži a bylo prokázáno, že do kůže významně pronikl pouze krátký NBD-C6-ceramid, zatímco penetrace NBD-C12-ceramidu a NBD-C-24-lipidů byla omezená. V diskusi však neuvažujete případný vliv fluorescenčního fragmentu na studovanou penetraci. Nelze provést alternativní experiment vylučující vliv tohoto fragmentu ?
3. Název látky **6** (str.98) by měl být 23-carboxytricosan-1-ammonium chloride, nikoliv „-1-amminium...“. Syntéza této látky proběhla, pro Mitsunobuovu reakci kombinovanou se Staudingerovou redukcí, s poněkud nízkým výtěžkem (49%). Neuvažoval jste jiné možnosti, tak aby jste se případně vyhnul práci s azoimidem ?

Po kritice způsobu prezentace výsledků v disertační práci však na druhé straně oceňuji značný rozsah jak syntetických, tak i ostatních prací a měření. V mnoha případech byly již výsledky práce recenzovány a jsou předmětem osmi původních prací uveřejněných v „impaktovaných“ časopisech. Závěrem mohu konstatovat, že cíle disertační práce byly splněny.

Z výše uvedených důvodů **doporučuji** podle § 47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. přijmout předloženou disertační práci pana Mgr. Jakuba Novotného k obhajobě jako podklad pro získání vědecké hodnosti **Ph.D.**.

V Pardubicích 30.6.2009



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.