

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Tomáše Holase:  
**Izosterní analogy transkarbamátů, syntéza, vlastnosti a biologická aktivita**

Předložená disertační práce se zabývá cílenou syntézou akceleračních látek pro transdermální podání léčiv. Struktura studovaných látek je založena na solích karbamových kyselin, které jsou odvozeny od derivátů 6-aminohexanové kyseliny. U těchto látek byly studovány vlastnosti umožňující průnik léčiva přes kožní bariéru, přičemž nalezených poznatků lze potencionálně využít k relativně bezpečnému lokálnímu i systémovému způsobu podání léčiv. Práce tvoří součást širší a vysoce aktuální problematiky která je řešena skupinou Doc. PharmDr. Alexandra Hrabálka, CSc. na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty University Karlovy v Hradci Králové. Pro účely studia transdermální permeace bylo připraveno a náležitě charakterizováno 76 dosud nepopsaných látek, z nichž bylo 28 nových modelových akceleračních látek. Disertační práce obsahuje osm kapitol, kterými jsou „Teoretická část“, „Cíl práce“, „Metodická část“, „Experimentální část“, „Výsledky“, „Diskuze“, „Závěr“ a „Reference“. Jako příloha jsou uvedeny separáty tří publikovaných prací. Disertační práce je sepsána ve zhuštěné podobě na 51 stranách oboustranně tištěného textu, což zpočátku u recenzenta vyvolává celkem příznivý pocit. Tato kondenzovaná forma však místy ztrácí na přehlednosti a je i hůře luštitelná. Práce je však sepsána pečlivě s minimem chyb, ale přesto bych si dovolil upozornit na některé :

1. Nikde v začátku textu není schéma nebo obrázek uvádějící celkový přehled a označení konkrétně připravených modelových látek. Tento přehled je uveden až v kapitole výsledky na str. 41 v tabulce 2., tj. ke konci textu. V předchozí „Experimentální části“, jsou však čísla látek již použita.
2. Jedenáct schémat uvedených na str. 13, 14 není číslováno a odkaz na určité schéma v „Experimentální části“ je velmi nepřehledný – schémata by bylo vhodnější uvést v syntetické části práce.
3. Metodická část je dle mého názoru také velmi zhuštěna, zde mi chybí širší rešeršní zázemí, které by čtenáře podobněji informovalo o použitých syntetických metodách o jejich výhodnosti/nevýhodnosti a dosažitelných výtěžcích. Chybí více odkazů na původní literaturu.
4. V názvech str. 17-18 jsou použity komolené česko-anglické názvy ( např. 1-Bromtetradekan-6-one), prakticky u všech názvů *N*-substituovaných derivátů není

použita předepsaná kurzíva (str.13, 14,18,). Syntéza „alkylisokyanátu“ má být syntézou alkylisokyanátu (§ 3.8 str. 14).

Pokud odhlédneme od některých formálních nedostatků a zaměříme se na podstatu prezentovaného mám na disertanta následující dotazy:

1. Proč jste pro přípravu alkylisokyanátů (schéma str. 14, příprava str. 32) použil Curtiovu metodu přesmyku acylazidu? Nebylo by vhodnější odpovídající alkylisokyanáty připravit jinými metodami?
2. Podle mého názoru nelze vysvětlit tak rozdílné snížení akcelerační aktivity, způsobené záměnou esterové skupiny za keto skupinu, na základě rozdílných elektronakceptorních vlastností obou skupin uplatňující se při tvorbě vodíkové vazby (str. 46, 3 dst.). Hodnoty  $\sigma$ -konstant obou substituentů jsou jen nepatrně rozdílné. Nemůže docházet k nějaké jiné výraznější změně ? V případě esteru popř. karbonátu by za určitých podmínek mohlo dojít i k cyklizační reakci, která by se však nemohla uplatnit v případě ketonu nebo amidu.

Závěrem je třeba ocenit velmi značný rozsah jak syntetických tak i ostatních prací a měření. Na druhé straně je však škoda, že disertační práce nebyla zpracována podrobnější a přehlednější formou: dosažené výsledky to umožňují; byly již recenzovány a jsou předmětem devíti původních prací v „impaktovaných“ časopisech a předmětem světového patentu. Závěrem mohu konstatovat, že vytčené 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. Tomáše Holase k obhajobě jako podklad pro získání vědecké hodnosti **Ph.D.**.

V Pardubicích 15.5.2006



doc. Ing. Miloš Sedlák, CSc.