

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci Mgr. Tomáše Holase:

„Izosterní analogy transkarbamů, syntéza, vlastnosti a biologická aktivita“.

Disertační práce Mgr. Tomáše Holase je strukturována obvyklým způsobem tj. na úvod, teoretickou část, cíl práce, metodickou část, experimentální část, výsledky, diskuzi, závěr a seznam použité literatury, celkem 50 stran. Součástí disertační práce jsou tři experimentální práce „in extenso“, publikované ve významných zahraničních časopisech a curriculum vitae Mgr. Holana se seznamem 7 abstraktů ve sbornících konferencí, jednoho patentu a deseti publikací, z toho dvou dosud neuveřejněných prací, přijatých do tisku.

Disertační práce p. Mgr. Holana navazuje na dlouholetý výzkum v oblasti zesilovačů transdermálního přechodu, studovaného na jeho pracovišti, katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Tento tvůrčí kolektiv získal významné postavení v uvedené oblasti v mezinárodním měřítku a v ČR je, pokud je mi známo, jediným a velmi úspěšným pracovištěm. Zajímavým cílem disertační práce byla příprava strukturálních analogů transkarbamů T12, soli karbamové kyseliny odvozené od dodecylesteru kyseliny 6-aminohexanové a to analogů typu ketonu, amidu, alkanů, karbonátů a karbamátů a dithiokarbamatového analogu transkarbamů 12. Kromě těchto chemicko-syntetických cílů bylo úkolem Mgr. Holana i sledování vlastností připravených sloučenin na schopnost urychlení průniku modelového léčiva, v tomto případě theofylinu, kůží prasete.

Teoretická část vysvětluje mechanismus transdermální permeace, uspořádání kůže a jednotlivých částí kožní bariéry a dále význam oxidu uhličitého a solí karbamových kyselin, s uvedením přehledu dosavadních znalostí o této oblasti látek. Cílem práce jsou akceleranty transdermálního přechodu, včetně naznačených dílčích cílů. Metodická část velmi stručně pojednává o zvolených metodách syntézy látek.

Experimentální část je napsána jasně s nezbytnými údaji a nepotřebuje pravděpodobně žádné doplnění. Část „Výsledky“ je jakýsi rozšířený závěr. Domnívám se, že tato část je zařazena zbytečně a měla by být asi společně zahrnuta do kapitoly „Výsledky a diskuze“. Naproti tomu je část „Diskuze“ relativně krátká a množství výsledků je zde jen skromně presentováno a diskutováno. „Závěr“ je již napsán tak, jak asi má být.

Práce p. Mgr. Holase je nejen zajímavá, ale i bohatá na výsledky i když ve stručnosti podaných. Dokumentuje to syntéza 76 látek, která nebyla v mnohých případech jednoduchá a vyžádala si prozkoumání řady způsobů u jednotlivých stupňů syntézy. Hodnotu práce pochopitelně snižuje jen necelá třetina otestovaných potenciálních akceleračních transdermální penetrace. Důvody tohoto počtu hodnocených látek disertant uvádí. I tak je 400 provedených penetrací s příslušnou analýzou uctihodným číslem. Důležitým výsledkem práce je zjištění vztahu mezi strukturou a schopností ovlivnění penetrace kůží, což bylo nejen jedním z cílů disertace, ale je i důležitým poznatkem pro další studie v této oblasti a to pochopitelně bez ohledu na úspěšnost či neúspěšnost aktivity připravených látek, porovnáním se standardem. Disertační práce přispěla značným dílem k potvrzení mechanismu účinku dříve touto výzkumnou skupinou připravené látky (Transkarbam T12), spočívající v uvolnění CO₂ ve stratum corneum. Za významnou považuji skutečnost, že převážná část výsledků disertace je již součástí přiložených publikací.

Disertační práce je napsána stručně, jasně a prakticky bezchybně. Kromě připomínek uvedených výše, které jsou v jistém smyslu diskutabilní, jsem v práci našel pouze několik drobných formálních chyb, které jsem označil v textu. Práce je, kromě analýzy připravených sloučenin obvyklými metodami, doplněna údaji termogravimetrické analýzy a diferenciální

skenovací kalorimetrie, což v použitých případech umožnilo blíže objasnit vazbu CO₂ v soli karbamové kyseliny a potvrdit některé otázky mechanismu účinku.

Disertant uvádí, že používal při studiu přechodu modelové látky prasečí kůží jako donorové medium tři polární donorová média. Voda, která je „nejfyziologičtější“ se ukazuje jako nejméně vhodná. Jak vysvětluje disertant tuto skutečnost i když se jedná o pokusy *in vitro*?

Závěr:

Disertační práce Mgr. Tomáše Holase „Izosterní analogy transkarbamů, syntéza, vlastnosti a biologická aktivita“ splňuje v celém rozsahu požadavky na tyto práce kladené. Získané výsledky jsou navíc již součástí publikovaných prací. Disertant je dále autorem a spoluautorem 1 patentu, sedmi abstraktů z vědeckých konferencí a deseti publikací, což jen potvrzuje jeho vědecko-výzkumný přínos ve studované oblasti. Předložená práce splňuje po všech stránkách požadavky na práce tohoto druhu a proto ji doporučuji přijat jako podklad k obhajobě a jako práci disertační.

Brno 18. května 2006



Prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc.