

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biofyziky a fyzikální chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Pavel Čermák**

Název práce:

Příprava a fotofyzikální hodnocení tetrapyridoporfyrazinů vhodných pro fotodynamickou terapii

Rozsah práce: počet stran: 70, počet grafů: 5, počet obrázků: 44 (včetně schémat),

počet tabulek: 3, počet citací: 56, počet příloh: 1

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: dobrá
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Práce Pavla Čermáka se zabývá přípravou a studiem několika potenciálních fotosenzitizérů ze skupiny tetrapyridoporfyrazinů. Jedna z připravených látek vykázala vynikající in vitro fotodynamickou účinnost a široký terapeutický index. I díky ní se předložená práce již stala součástí jedné publikace s IF a velmi pravděpodobně bude součástí i dalších prací. Z tohoto pohledu hodnotím práci P. Čermáka velmi kladně. Navíc oceňuji množství odvedené experimentální práce, která je obzvláště v oboru syntézy makrocyclických sloučenin obzvláště obtížná. Z tohoto důvodu jednoznačně doporučuji předloženou práci k obhajobě.

Dotazy a připomínky: Přestože předloženou práci hodnotím pozitivně, mám k ní několik připomínek a dotazů. Hlavní výtku směřuje ke způsobu sepsání této práce - vědecký text má být strohý a přesně vystihovat podstatu problému.

Ač diplomant v úvodním poděkování své školitelce nelituje cituji "ani minuty čekání ve věčné frontě v laboratoři na její radu společně s ostatními diplomanty, doktorandy, doktory, docenty..." atd., měl si dle mého názoru ještě několik front vystát. Celý text je psán velmi osobitým způsobem a využívá mnoha ve vědeckém textu nestandardních slov a slovních spojení. Gramatické hrátky a netradiční slovosled někdy zachází až tak daleko, že se výrazně zhoršuje plynulost textu a čtenář musí často zastavovat, aby správně pochopil význam jednotlivých vět. Tento způsob rovněž vede i ke vzniku mnoha gramatických chyb, které by ve standardně psaném textu nemohly vzniknout. Rovněž překlepy je v textu celá řada.

Nyní k významnějším bodům:

Anglický abstrakt: Předposlední věta nedává dobrý smysl - "were characterized by ... properties"

Schéma v abstraktu je zbytečně nejednotné - v první reakci jsou reaktanty a dokonce i rozpouštědlo, poté je najednou označení mechanismu a pak už nic...

Oba abstrakty: "absorb light in the red part of the absorption spectrum" x "absorbovat světlo v blízké infra-červené oblasti absorpčního spektra". Tyto věty nedávají dobrý smysl.

Seznam zkratk: MeOH a BuOH nejsou považovány za zkratky, navíc buthanol se píše bez "h".

Str. 8. třetí odstavec - Jak by mohlo snížené pH pomoci v akumulaci fotosenzitizéru? To platí obecně?

Obrázek 1. označení zářivých a nezářivých procesů "rovnou" šipkou a přerušovanou šipkou tu nedává smysl. Plných rovných šipek je tu kupa bez vztahu k těmto procesům.

Obr. 2. Jako tetrapyrindoporfyraziny se v literatuře objevuje právě toto uspořádání nebo to autor takto určil?

Str. 16. Typicky zbytečně komplikovaná věta navíc s gramatickou chybou: "Problémem vlastního bakteriochlorinům však i v případě těchto látek zůstává „photobleaching“ "

Str. 17. Kapitola ftalocyaniny: Autor zmiňuje problém s rozpustností a jako příklad je uveden photosens - ve vodě rozpustná látka. Toto by chtělo lépe navázat/uvést.

Celý první odstavec Tetrapyrindoporfyrazinů deklaruje vynikající vlastnosti těchto látek:

"Jakožto ftalocyaninům podobné struktury přejímají i jejich vlastnosti, zejména ovšem ty pozitivní, nikoli ve větší míře ty negativní." Ovšem zároveň se dozvídáme, že jsou kapitolou neprobádanou. Podobné typy nicneřikajících informací musí být doplněny citacemi, jinak nemají smysl.

Obr. 4. Vzorec tin etiopurpurinu je chybně

Cíl práce: "syntéza a následná evaluace celkem čtyř zcela nových, unikátních derivátů...", "hluboko do blízké IČ oblasti světla", "schopnost molekuly zůstat monomerní bez excelence v dalších kruciólních vlastnostech"

Str. 22, abstrakt, seznam zkratk - zkratka nukleofilní substituce je v práci asi třikrát, ani jednou stejným způsobem

Označování sloučenin je věcí autora, nicméně bych doporučil, aby šlo postupně tak, aby sloučeniny o stejné strukturním základu měly jedno číslo a poté různá písmena. Zhoršuje to orientaci při čtení např. diskuse. Ve větších sériích látek by to bylo ještě znatelnější.

Str. 24 - chybný název sloučeniny. Je uvedeno Rf, avšak není uvedeno, čeho se Rf týká.

Jinde už se většinou Rf neuvádí... Autor uvádí možnost vzniku HCN. HCN tedy nemusí vždy vzniknout? unikající plyn je zaváděn...

Čím déle jsem četl tuto práci, tím více jsem si znepřátelil stále se opakující výrazy "elementární prekurzor", "mixtura", "kruciólní", "ponechána k interakci" atd..

Str. 25. diethylamonium-chlorid

Názvy jednotlivých postupů by měly být voleny více přehledně. Skoro v každém nadpisu se objevují 2 označení sloučenin, což nepřispívá k přehlednosti.

Str. 27 -NMR zápis vodíku je chybný. Z jakého důvodu bylo v CNMR tak málo signálů v aromatické oblasti? Často se objevuje střídání užívání desetinné tečky a čárky...

Molekulová hmotnost látky 4a je uvedena jako 978,58. Avšak hmotností spektrometrie odhalila hmotu M+ 976,4. Čím je to způsobeno?

Str. 28 - jak jste dokázali, že se jedná právě o strukturu vyobrazenou jako 5aI. To je odhad?

Vzhledem k vzájemné poloze dusíku pyridinu a diethylaminu se nabízí vznik resonančně stabilizovaného kationtu (podobně jako u aminopyridinu...).

Str. 29. Bylo by vhodné trochu rozvést, jak bylo zjištěno, že produkt 5aII nevznikal, případně jak se postupovalo při izolaci, která nebyla úspěšná.

str. 30. "trojnásobné přesrážení" není úplně běžný název čistící metody. Byl produkt 5aIII nějak charakterizován nebo se jedná opět o odhadovanou strukturu?

Str. 31. není uvedeno, čeho se koncentrace 50 uM týká, není specifikováno medium, naopak se dozvídáme, při jakém tlaku a jakou dobu se odpařovalo rozpouštědlo - při žádném jiném

odpařování toto není uvedeno. Proč tady ano? A bez udané teploty v lázni to nemá žádný smysl.

Str. 44. Ač si dovedu představit problémy s izolací a purifikací těchto sloučenin, zápis postupů by měl být lepší - postup na str. 34 nelze zopakovat (směs pěti rozpouštědel bez jednotlivých množství)

Str. 35 - použití chromatografie na reverzní fázi - musí být uvedeno, co bylo použito za sorbent

-charakterizace sloučeniny mě pobavila: Produktem je tmavá, modrá, lehce nahnědlá a nafialovělá krystalická látka.

Str. 39 - v jaké formě byl NaH? A skutečně jste ho přidával jako pevnou látku k pevnému reaktantu a až pak přidával rozpouštědlo?

Str. 41. přiměřená množství známe z pohádek a z kuchyně, ne z laboratoře

Str 42. co si mám představit pod mnohonásobná extrakce (mnohonásobná podtrženo), opět bez udání množství rozpouštědel a počtu opakování

Str. 44. Označení izomerů C4h a C2v je pro neznalého problematiky bohužel úplně k ničemu. V celém textu již není vysvětleno, jak tyto izomery vypadají.

NMR na straně 44 neodpovídá zápisu, je to skutečně správné spektrum?

Str. 50 - jedná se o alfa uhlík. Elektronový přeliv bych čekal v kadeřnictví, nikoli v odborném textu

Na str. 51-52 píšete, že po cyklizaci butoxidem lithným vzniká komplex se dvěma koordinovanými lithnými ionty. Avšak u látky 3 b je nemáte znázorněny, i když jste látku nepodrobil kyselému hydrolyze.

Str. 54 - neomylně poukazovat na fakt?

Str. 55 - jak je ireverzibilně narušen systém konjugovaných dvojných vazeb v agregátech? za tento neblahý fakt je zodpovědný dimethylaminový substituent? Je myšlen diethylaminový substituent?

Str. 56 jak si představujete rigiditu fenolického periferního substituentu?

Str 59. Které dusíky označujete jako azomethinové? To nepokládám za vhodné označení.

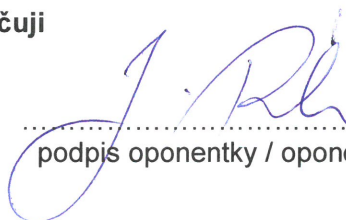
Obr 19 - zde by měla být uvedena označení jednotlivých izomerů

Vyjádření výsledku CHN analýzy poměrem 1:11 bohužel není vhodně zvolené. Většina čtenářů nepochopí, o co se jedná.

A konečně TC50 neoznačovat jako jedovatost látky pro buňky

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 16.5.2016


.....
podpis oponentky / oponenta

