

Oponentský posudek doktorské disertační práce mgr. Jany Klimentové

Strukturní obměny transkarbamu – syntéza a sledování vlastností a biologické aktivity se zaměřením na objasnění mechanismu účinku

Předložená disertační práce mgr. Jany Klimentové byla vypracovaná na Katedře anorganické a organické chemie FaF UK v Hradci Králové a je pokračováním systematického výzkumu studia sloučenin, které současně s podáním léčiv posilují penetraci nebo permeabilitu. Transdermální terapeutické systémy jsou vysoce aktuální a z pohledu farmakodynamického a farmakokinetického mají výhody: konstantní hladina léčiv v krvi, ochranný efekt na GIT, redukce metabolismu léčiv, řízená a jednoduchá aplikace aj. Nacházejí uplatnění v terapii anginy pectoris, léčby bolesti, snížení krevního tlaku, hormonální substituci aj.

V úvodní části autorka stručně referuje o významu transdermálních léčiv, uvádí přehled v současnosti používaných akceleračtů transdermální penetrace a předpokládaný mechanismus účinku.

Na základě literární rešerše a dosažených výsledků v dané oblasti jsou shrnuty cíle disertace do následovných bodů:

1. Syntéza nových analogů TRANSKARBAMU 12 (T12). Modifikace struktury jsou zaměřeny jednak na část polární (estery kyseliny uhličitě, karbanové a šťavelové) a část lipofilní (rozvětvené alkylové řetězce).
2. Studium stability T12 v kyselém prostředí.
3. Hodnocení vlivu T12 a syntetizovaných sloučenin na rozpustnost modelového léčiva

Cíl práce je logicky a náročně formulován a směřuje k možnému objasnění mechanismu účinku T12.

Disertační práci tvoří soubor odborných publikací, které prošly náročným recenzním řízením. Tato skutečnost je důkazem kvality práce. Problematika je studována na vysoké metodické úrovni, rozsáhlé literární údaje svědčí o znalosti autorky z oblasti syntézy a studované problematiky.

Jednotlivé textové části jsou shrnutím dosažených výsledků. Jsou popsány syntetické postupy rozsáhlé série sloučenin modifikovaných v polární i lipofilní části analogů T12, transdermální akcelerační aktivita vybraných sloučenin a T12 za použití různých vehikul (voda, propylenglykol a isopropylmyristat), byl studován rozklad T12 v kyselém prostředí za využití IČ spektroskopie a termogravimetrická analýza.

V části diskuze, která je poměrně rozsáhlá - optimalizace syntetických postupů, výsledky hodnocení sloučenin, v závěru disertantka přistupuje k zobecnění dosažených výsledků, které naznačují vztah

struktury a účinku série sloučenin a možný mechanismus účinku T12.

Experimentální část je zpracována obvyklým způsobem, všechny připravené sloučeniny jsou charakterizovány spektrálními metodami (IČ, NMR) a rovněž metody a postupy hodnocení sloučenin jsou postačující. Podlé mého názoru bych tuto část zařadil za kapitolu cíl práce a spojil s kapitolou výsledky.

Disertační práce je napsána zcela srozumitelně, jasně a závěry jsou dobře formulovány. Její obsah, forma a dosažené výsledky přesvědčivě potvrzují správnost zvolených metod a postupů, které odpovídají současným trendům vývoje v této skupině sloučenin. Na základě těchto výsledků je v budoucnu možné dále upřesňovat vztahy mezi strukturou a aktivitou tohoto typu sloučenin a cíleně orientovat syntézu dalších potenciálních akceleračních transdermálních permeací.

V práci se vyskytují drobné chyby, které jsou většinou formálního charakteru. Na autorku disertace mám několik připomínek a dotazů:

- Azon[®] - nesprávně Azon
- str. 12 DDEAK nevykazuje aktivitu - na jiné straně, má vyšší aktivitu než Azon[®]
- Schémata 8-10 (obr. 8 – 10) - přehlednější
- str. 11 DDEAK nevykazuje aktivitu, účinný je T12 – u prvotního hodnocení koncentrace se vztahovala na DDEAK?
- str. 15 hydroxyestery, hydroxyamidy, aminoestery – byly k dispozici?
- str. 25 estery kyseliny uhličitě n= 2, 8, 10 a 12, proč je skok, metody syntézy jiných alkylfomiátů
- str. 32 vyšší stabilita karbamové soli – obtížnější rozklad, na druhé straně neúčinkuje DDEAK, ale až odpovídající karbanit ?
- je možné využít T12 u léčiv u kterých je optimální dlouhodobé působení?

Závěr:

Na základě dosažených výsledků konstatuji, že předložená dizertační práce má charakter originální práce jak z hlediska aktuálnosti studované problematiky tak i z hlediska metodiky vědecké práce a splňuje požadavky kladené na dizertační práce.

Na základě tohoto hodnocení doporučuji, aby dizertační práce mgr. Jany Klimentové byla přijata k obhajobě, jako podklad pro udělení akademického titulu „doktor“.

Brno 24. 8. 2006

Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.

