

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Jany Klimentové
„Strukturní obměny transkarbamů – syntéza a sledování vlastností a
biologické aktivity se zaměřením na mechanismus účinku“

Mgr. Jana Klimentová se ve své disertaci zabývala hledáním vztahů mezi strukturou a účinkem jednoho z neúčinnějších esterů kyseliny 6-aminohexanové, transkarbamu 12 (T12). Za tím účelem připravila disertantka velké množství strukturálních analogů T12 a hodnotila jejich akcelerační účinnost *in vitro*. Dále zkoumala kinetiku rozkladu T12 v mírně kyselém prostředí sledováním změn IR spekter a termogravimetrickou analýzou. Konečně bylo předmětem jejího zkoumání studium vlivu T12 na rozpustnost modelového léčiva a jeho přechod z vehikula do stratum corneum.

Disertace má rozsah 85 stran a členěna obvyklým způsobem.

V úvodu své disertační práce autorka zmínila význam transdermálního podání léčiv v současné medicíně, jeho výhody oproti jiným cestám podání farmaka do organismu. Velmi přehledně nastínila histologické a fyziologické poměry v kůži, které souvisí s průnikem xenobiotik nebo eobiotik přes kůži. Podrobně je probrán současný stav poznání v problematice akceleračních transdermální penetrace. Cíl práce byl již zmíněn v prvním odstavci tohoto posudku.

Experimentální část disertace je koncipována jako komentovaný soubor publikací, které autorka během svého postgraduálního působení na katedře sepsala. Zahrnuje syntézy nových analogů transkarbamu 12, testování jejich akceleračních vlastností *in vitro*, testování jejich chování v prostředí, které odpovídá pH stratum corneum a zformulování nových představ o pravděpodobném mechanismu urychlování transdermální penetrace léčiv tímto transkarbamem.

V předložené disertační práci jsem nenalezl závažnější formální nebo obsahové nedostatky.

Autorka se během své postgraduální výchovy zúčastnila aktivně čtyř tuzemských a dvou zahraničních konferencí, na kterých postupně prezentovala dílčí výsledky své experimentální práce. Finálním výsledkem její postgraduální výchovy bylo sepsání tří publikací, které byly zveřejněny v prestižních impaktovaných zahraničních periodících (2 krát v *Bioorganic & Medicinal Chemistry* a v *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*).

Závěr :

Předložená disertační práce Mgr. Jany Klimentové splňuje po stránce obsahové i formální všechny požadované náležitosti. Autorka se během své postgraduální výchovy seznámila velmi detailně s problematikou transdermální penetrace léčiv a možnostmi jejího usnadnění a urychlení použitím akceleračních transdermálních penetrací. Nasyntetizovala a pomocí NMR a IR spekter potvrdila struktury 65 látek, z toho 50 sloučenin nebylo v literatuře dosud popsáno. 42 z výše popsaných látek bylo testováno na transdermálně penetrační aktivitu v různých mediích s použitím prasečí kůže jako modelové membrány a theofylinu jako modelového léčiva, jehož penetrace byla zkoumána. Autorka se ve své dizertaci zabývala vlivem strukturálních změn potenciálního akceleračního T12 na jeho transdermálně penetrační efekt a formulovala představy o pravděpodobném mechanismu účinku akceleračního T12.

S přihlédnutím ke kvalitě předložené disertační práce i autorčině schopnosti prezentovat své výsledky v prestižních zahraničních časopisech doporučuji, aby disertační práce Mgr. Jany Klimentové byla přijata k obhajobě a stala se podkladem k udělení vědecké hodnosti PhD.

Dotazy a náměty do diskuse :

1. Jaký byl důvod výběru theofylinu jako modelové látky, na níž se testuje vliv akceleračních transdermálních penetrací. Byly testovány i jiné lékové modely?
2. *In vitro* testování transdermální penetrace využívá prasečí kůže, ve které se po odběru mohly snížit nebo zcela zaniknout katalytické aktivity enzymů přítomných v nativní kůži. Máte nějaké informace o možném vlivu těchto enzymů na transkarbam 12 ? Byly provedeny nějaké korelace mezi *in vitro* a *in vivo* efektem transkarbamu 12 ?

Doc. PharmDr. Milan Nobilis, CSc

Ústav experimentální biofarmacie,

společné pracoviště AV ČR

a firmy PRO.MED.CS Praha a.s.

Heyrovského 1207

CZ-500 03 Hradec Králové