

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Pavčina Niklová**

Vedoucí/školicel/ka práce: Prof. PharmDr. Martin Doležal,
Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: Doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

Název práce:

Deriváty pyrazinu jako potenciální léčiva I.

Rozsah práce: počet stran: 50, počet obrázků: 2, počet tabulek: 8, počet citací: 46

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Posluchačka Pavčina Niklová vypracovala diplomovou práci s názvem „Deriváty pyrazinu jako potenciální léčiva I.“

Práce je členěna obvyklým způsobem.

Součástí úvodu je i specifikace cíle práce.

V Teoretické části je na základě zpracované rešerše pojednáno o problematice tuberkulózy z hlediska epidemiologie, klinických projevů, diagnostiky a prevence. Druhou podkapitolou Teoretické části je potom rešerše v oblasti aktuálních možností terapie a vývoje nových antituberkulotik.

Experimentální část obsahuje obecný popis pracovního postupu syntéz a charakteristiky připravených látek, výsledné produkty jsou charakterizovány i spektrálními metodami.

Součástí Experimentální části jsou i tabulky výsledků biologického hodnocení s komentáři.

Následuje kapitola Diskuze, vyhodnocující provedené syntézy a biologická hodnocení.

Práci ukončuje kapitola "Závěr", resp. seznam citované literatury. Práce obsahuje i seznam tabulek a použitých zkratk.

Práce je po formální i grafické stránce velmi dobře zpracována, s několika nedostatky, které jsou uvedeny dále v posudku.

Dotazy a připomínky:

Str. 14 dole: Opravdu PAS (vzhledem ke své struktuře) zasahuje do metabolismu kyseliny listové na úrovni dihydrofolátreduktázy? Můžete uvést zdroj informace?

Str. 19: Jakou zásadní nevýhodu z hlediska dlouhodobé aplikace, běžné v terapii tuberkulózy, má streptomycin oproti většině ostatních antituberkulotik a všem ostatním antituberkulotikům 1. linie?

Str. 21, tabulka 1 není v několika bodech v souladu s dalším textem: např. bedachilin a delamanid jsou zde uvedeny ve 3. fázi klinického zkoušení, z textu dále vyplývá, že jsou už delší dobu povoleny pro terapii v humánní oblasti. Prosím o vysvětlení.

Str. 21-22: Uveďte prosím, ve kterém místě molekuly je substituce kyanskupinou u zmiňovaných perspektivních kyanderivátů bedachilinu.

Linezolid (str. 23), sutezolid, posizolid (oba str. 24) delpazolid (str. 28) nejsou oxazolidiniony. Jak byste správně nazvala společný základ jejich struktury?

Str. 26, SQ609: Jaké z hlediska chemického názvosloví vhodnější označení než dipiperidin byste navrhla pro základní skelet této látky?

Str. 27: Chyba v názvu základu struktury u klofaziminu "...do skupiny riminofenazinů...". jak je to správně a proč?

Str. 28, tabulka 2: Disulfiram neobsahuje sulfhydrylovou skupinu; kotrimoxazol není 1 látka. Prosím o upřesnění.

Vzhledem k tomu, že předmětem DP byla i rešerše v oblasti terapeutik tuberkulózy, zeptal bych se, jaká je perspektiva vakcinace proti tuberkulóze, resp. jaké typy vakcín jsou ve vývoji a klinickém testování.

Experimentální část neobsahuje problematická tvrzení či chyby, což ovšem do určité míry vyplývá i z toho, že se jedná o velmi jednoduché syntézy v uniformním provedení. Byť se látky ukázaly v biologickém testování jako neúčinné a tedy pravděpodobně neperspektivní, alespoň zamýšlené indikaci, jak byste se případně mohla pokusit o zvýšení výtěžku reakcí? Nízké výtěžky v případech některých látek nejsou vzhledem k charakteru syntéz pravděpodobně pouze důsledkem ztrát při čištění, jak uvádíte.

Pokud se týče rozsahu, především experimentální části, patří tato diplomová práce, i vzhledem k charakteru prováděných syntéz, k méně obsáhlým.

Nicméně přes uvedené připomínky a nedostatky je práce na velmi dobré úrovni, je přínosem pro výzkum v dané oblasti a vyhovuje požadavkům, kladeným na kvalifikační práce tohoto typu, proto ji doporučuji k obhajobě.

Celkové hodnocení, práce je: velmi dobrá, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 26.5.2018

.....
podpis oponentky / oponenta