

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Michaela Lukáčová**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant/ka práce: -

Rok obhajoby: 2019

Oponent/ka práce: PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název práce:

**Oxadiazoly jako potenciálně léčivá III.**

---

Rozsah práce: počet stran: 70, počet obrázků: 34 čísl., počet tabulek: 14, počet citací: 62

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Michaela Lukáčová se v práci Oxadiazoly jako potenciálně léčivá III. zabývá syntézou a výsledky biologického hodnocení potenciálních antimikrobních sloučenin, což je s ohledem na narůstající problémy s rezistentními patogeny téma závažné a přínosné. Práce byla vypracována pod vedením dr. M. Kučerové, členění je klasické: úvod obsahující cíle, velmi pěkně pojatá a sepsaná teoretická část shrnující versatilní biologickou aktivitu 1,2,4-oxadiazolů s důrazem na antimikrobní účinky, část experimentální shrnující chemii (obecný popis, dílčí syntézy, charakterizace) i biologické hodnocení, diskuse (velmi detailní, přehlednosti by prospěla lepší strukturace do číslovaných podkapitol), závěr, seznam literatury (oceňuji množství cizojazyčných zdrojů, vyskytují se zde nejednotnosti).

Dotazy a připomínky:

I přes zjevně pečlivé zpracování se v práci vyskytují chyby jazykové, formální a typografické (předložky na konci řádků, chybějící mezery mezi hodnotou a jednotkou, chybějící znaky, interpunkce, překlepy typu "latkamový", "nečistoty", "Almar Blue", používání kursivy, nejednotný styl popisu vodíků v NMR spektrech, skloňování latinských názvů, anglický abstrakt, stylistické neobratnosti typu "toxičtější nežádoucí účinky" aj.), některé jsou dány pochopitelnou nezkušeností s tvorbou odborného textu. Některé struktury se opakují na více obrázcích, jinde je nevhodně umístěný substituent ve vzorci. V kontextu celé práce se však jedná spíše o drobnosti. Názvosloví sloučenin je vesměs správné, vylepšení by si zasloužilo jen několik názvů (např. popisek u obr. 33 či triethylamin-hydrochlorid).

Další připomínky:

- seznam zkratk - není mi jasný klíč, podle kterého jsou zkratky řazeny (ani abeceda, ani chronologie), v textu je navíc řada zkratk, které nejsou v seznamu,
- český abstrakt - 2-karbamoylchlorid chybně uveden místo 2-karbimidoylchlorid,
- teoretická část - je škoda, že u jednotlivých sloučenin v jinak velmi fundované teoretické části nejsou uvedeny konkrétní hodnoty MIC či IC50 (ev. souhrnně v tabulce), aby si čtenář mohl udělat přesnější obrázek o aktivitě vybraných sloučenin, slovní popis je poměrně nekonkrétní a není tak jasný, co je považováno za aktivitu dobrou, středně dobrou; podobný jev se vyskytuje i v diskusi (např. MIC 62,5 ug/ml je označena za středně dobrou, ale 31,25 ug/ml za slabší, 50 ug/ml je pak aktivita dobrá atd.),
- str. 17 - uvádíte, že jediná léčiva účinná proti MRSA jsou linezolid, daptomycin a vankomycin - a co kotrimoxazol, ceftarolin, tigecyklin, teikoplanin či telavancin?
- obr. 17 - jako substituenty chromenového jádra (R) uvádíte pouze vodík a methyl, v textu se však hovoří o tom, že nejvýhodnější je methoxy skupina,
- str. 20 - záměna G+ a G- bakterií,
- str. 22, obr. 21 - skutečně má daná sloučenina "pouze" ketonickou skupinu? Jak se obecně říká tomuto typu sloučenin?
- obr. 27 - není uvedeno, o jaký isomer methylpyridinu se jedná, příslušný substituent by mohl být přímo součástí vzorce,
- experimentální část - u některých přístrojů chybí bližší specifikace, u chemikálií pak čistota,
- opravdu se domníváte, že kombinace pouze TLC a teploty tání plně dostačuje k určení totožnosti dané sloučeniny?
- str. 31 - byla sloučenina CI-0 podle výsledků elementární analýzy opravdu čistá? Je EA vhodnou metodou k určení totožnosti neznámé sloučeniny?
- str. 35 - sloučenina OX-0f má uveden bod tání, ostatní sloučeniny interval teploty tání,
- str. 38 - uvádění koncentrací použitých roztoků mi přijde jako nadbytečné,
- str. 45 - proč byl jako rozpouštědlo použit terc-butanol? Nemohla by zde probíhat nějaká konkurenční reakce?
- str. 48 - z uvedeného popisu se čtenář nedovídá, v jakých finálních koncentracích byly ředěny sloučeniny OX-0,
- str. 50, tab. 8 - nesprávně umístěný nadpis MIC,
- str. 55 - uvádíte, že k odstranění vody z reakční směsi byl přidán toluen - mohla byste to, prosím, upřesnit (u přípravy sloučeniny není o tomto žádná zmínka)?
- str. 56 - místo "uložení do chladničky" bych preferoval exaktnější teplotní údaj,
- bylo by z chemického pohledu zajímavé přiložit (bez interpretace) spektra "alternativních" produktů u neúspěšných syntéz,
- str. 58 - použity byly arylované (ne alkylované) karbonitrily (nikoli pyrazinkarbonitrily).

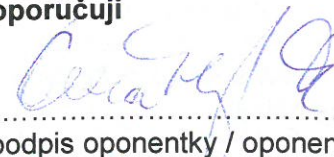
K obhajobě vznáším tyto doplňující dotazy:

- 1) Na str. 9 uvádíte, že k léčbě XDR-TB se používají mj. aminoglykosidy a fluorochinolony. Je toto tvrzení správné? Jak je vlastně definována XDR-TB?
- 2) Na základě čeho jste volila substituenty oxadiazolů a jaký význam má v kontextu práce syntéza methanon-oximů? Zdůvodnění jsem nenalezl v cílech ani v teoretické části.
- 3) Máte nějakou hypotézu, proč je chlormethylový derivát nejlepší proti všem patogenům?

I přes uvedené připomínky, vesměs nezávažného charakteru, hodnotím předloženou diplomovou práci Michaely Lukáčové jednoznačně pozitivně z pohledu syntetického (velké množství experimentů) i rozsáhlého biologického hodnocení, ač bez nalezení vysoce účinné molekuly. To je však ve farmaceutických vědách běžné a nikterak to kvalitu práce nesnižuje. Práce plně odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a doporučuji ji k obhajobě.

**Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci králové dne 24. 5. 2019

  
 .....  
 podpis oponentky / oponenta