

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra anorganické a organické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

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

Rok obhajoby: 2015

Autor/ka práce: **Marek Kolenič**

Název práce:
Příprava a hodnocení nových derivátů dimefluronu a benfluronu

Rozsah práce: počet stran: 64, počet grafů: 4, počet obrázků: 38 (včetně schémat),
počet tabulek: 9, počet citací: 100

Práce je: experimentální

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

Případné poznámky k hodnocení: Předložená diplomová práce je sepsána velmi pečlivě a čtivě. K tomu přispívá i členění práce dle publikací ve vědeckých žurnálech - úvod, cíl práce, výsledky s komentářem, závěr a až poté soupis experimentálních protokolů a dat. Diplomant během své práce optimalizoval přípravu dimefluronu a připravil několik derivátů jak dimefluronu, tak jeho předchůdce benfluronu. Ty pak byly dále studovány na spolupracujících pracovištích.

Za zmínku jistě stojí výborně zpracovaná úvodní část popisující výzkum a vývoj právě benfluronu a dimefluronu a studium jejich biologických vlastností. Jistě nebylo jednoduché získat poměrně starou a špatně dostupnou literaturu, ze které autor mimo jiné čerpal. Navíc se tato práce stala součástí manuskriptu, který je v současné době v recenzním řízení v odborném časopise s IF. Zde je Marek Kolenič uveden jako druhý autor, což samo o sobě vypovídá o kvalitě odvedené práce.

Předloženou diplomovou práci považuji jednoznačně za nadprůměrnou a doporučuji ji k obhajobě.

Dotazy a připomínky: Přestože jsem chválil precizně zpracovanou úvodní část, mám k ní několik poznámek - či spíše doporučení. Bylo by pro přehlednost vhodné jednotlivé vzorce označit popisem jako např. Obrázek 1 a citovat v textu. Takto není vždy úplně jasné, zda se text vztahuje k některému ze vzorců, zvláště když je vzorec třeba až na další straně. Popisek tabulky by měl být nad tabulkou a ne až pod ní.

V jedné větě autor zmiňuje namísto potkana krysu (str.13, citace 54). Byla v dané práci výslovně uvedena krysa nebo se jedná o záměnu?

Zdá se, že v úvodu práce je zaměňováno označení 7-hydroxy a 7-dihydro benfluron/dimefluron. Označení 7-dihydro asi není úplně vhodné, i v literatuře (citace 67) je označován spíše jako "reduced dimefluron".

V cíli práce by bylo vhodné uvést zamýšlené substituenty R a Z do schématu 4.

Na straně 24 je řečeno, že při nedokonalém oddestilování terc-butanolu vznikala směs volné kyseliny, mono a diesteru. Znamená to, že i přes přítomnost 100 ml 10% vodného NaOH nedošlo k úplné hydrolýze terc-butyl esterů a oddestilování terc-butanolu pomohlo tuto hydrolýzu dokončit?

Str. 25 - mluví se o uzavření 6-členného cyklu. To je překlep nebo se kalkulovalo i s uzavřením 6-členného namísto 5-členného cyklu již v tomto kroku?

Na straně 30 máte napsáno, že tyto výsledky byly publikovány, přitom jinde píšete, že byly odeslány do redakce. Navíc v citaci máte napsáno, do kterého časopisu byly odeslány - tato informace se neuvádí, uvádí se až tehdy, když je tam článek přijat.

Srr. 28 - "vzhledem k vyšší bazicitě činidla docházelo k deprotonaci produktů." Opravdu je hydrazin více bazický? Jaké budou přibližné hodnoty pKa produktů a hydrazinium chloridu?

Str. 30 (týká se i informací v úvodu) - mechanismem působení doxorubicinu je ireverzibilní inhibice TOP2 (tzv. topoizomerázový jed). Původní teorie interkalačního mechanismu je již překonaná a v klinicky relevantních dávkách nepravděpodobná. Proto bych byl opatrný s předpokladem podobného mechanismu účinku derivátů benfluronu s doxorubicinem.

Str. 30. Bylo by vhodné uvádět dávky ve stejných jednotkách. Dávka (nikoli koncentrace) byla 362 umol/kg/den. Byla stanovena dle předchozích výsledků, které jsou udávány v mg/kg/den. Z čehož čtenář neodvodí nic. Zvláště, když není uvedeno, čeho se dávka v mg/kg/den týká.

Asi by bylo vhodnější uvést problematiku E/Z izomerů již v komentáři k výsledkům - připravena a podávána byla vždy směs obou izomerů. Tato problematika je zmíněna jen u experimentálních protokolů.

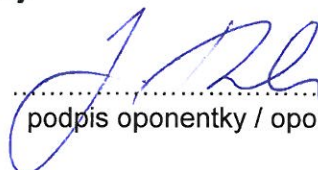
Postup 5.4.2 - "přebytečný led byl zfiltrován". Nedošlo by při dodržení tohoto postupu i k filtraci části produktu, který by mohl ze směsi vykristalovat?

V HNMR u kapitol 5.5.4. a 5.6.4. zůstal v zápise kladně nabitý dusík.

Dle čeho jste jednoznačně určovali, zda vznikl produkt ve formě hydrochloridu nebo volné baze?

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 28.5.2015


.....
podpis oponentky / oponenta