

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Oponent/ka: **Doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: Vendula Králová

Název práce:

**Syntéza proléčiv vedoucí ke zlepšení dostupnosti protinádorových látek**

---

Rozsah práce: počet stran: 46, počet grafů: 0, počet obrázků: 8,

počet tabulek: 2, počet citací: 45, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

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

Případné poznámky k hodnocení: Práce studentky Venduly Králové byla vypracována v rámci stáže na University of Eastern Finland v Kuopiu. Práce je psána anglicky, ze začátku na velice dobré jazykové úrovni, která se ovšem částečně zhorší při přechodu z rešeršní části do části experimentální. Obdobně se objevují některá spíše anglická spojení i v českém abstraktu. Práce se zabývá syntézou nových protinádorových léčiv a jejich proléčiv, a proto je hlavní část Teoretické části věnována rakovině a pak rezistenci nádorového bujení k používaným léčivům a možnostem řešení tohoto problému. Tato část je psána velice čtivě, uceleně a logicky dává čtenáři základ pro vysvětlení, proč byla syntetizována právě daná skupina léčiv. Možná by stálo za to oddělit Cíl práce do samostatné kapitoly a ne jej pouze naznačit jako jeden krátký odstavec v části "Introduction". Následuje Experimentální část, která je dělená do tří menších projektů, každý zabývající se odlišnými látkami. Některé cílové látky byly sice syntetizovány, ovšem charakterizace látek silně pokulhává a např. meziprodukty vícekrokových syntéz nejsou charakterizovány vůbec, finální látky pak pouze zápisem  $^1\text{H NMR}$ , což považuji za ne zcela dostačující z hlediska potvrzení struktury, nemluvě o čistotě. V práci také zcela chybí obecná část o použitých přístrojích a surovinách, takže nelze zjistit, při jakých frekvencích bylo např. NMR měřeno. Moje největší výtka ovšem směřuje k části Výsledky a diskuse, která vůbec neodpovídá svému nadpisu. Tato část (cca 1 stránka) je z 90% pouze popsání cíle práce a vysvětlení důvodů pro syntézu (a spíš bych ji očekával v jiné části jako kapitolu "Cíl práce"). Vlastním výsledkům pro každou část projektu je vždy věnována část asi tří řádků skromně konstatující, že látka byla syntetizována a syntéza (někdy) optimalizována. Toto, bohužel, nelze považovat za popis výsledků, natož za nějakou diskusi. O optimalizaci syntézy navíc v celé práci není ani slovo a nevyplývá ani z Experimentální části a pokud byla dělána, povedlo se ji studentce šikovně zatajit.

Dotazy a připomínky:

- číslování syntetizovaných látek v práci by mělo být postupné, a ne začínat od čísla 1, při každé nové syntéze. V práci se tak vyskytuje velká řada látek 1, 2 a 3. Čísla látek, pokud už je jednou definujete, se dále již nepíšete v závorkách.
- jakým způsobem jste si ověřili, že máte opravdu připraveny látky, které dále sloužily jako mezistupně pro další syntézy (např. KH-VK-01, 02, 05, 07, 08)?
- objemy rozpouštědel nejsou místy definovány. Což nevádí ani tak pro syntézu, jako spíše z důvodu, že pak v tom samém objemu necháváte produkt někdy krystalizovat. Objem Vám zde výrazně ovlivní výtěžky produktu (např. str. 27, 29)
- na str. 29 v postupu nejprve zahříváte výchozí látku (ester) v trojnásobném přebytku 1M NaOH. V této chvíli bych očekával hydrolyzu esterové vazby, nepozorovali jste ji?
- některé zkratky nejsou definovány (PE, EA)
- na str. 30 chybí chemický název produktu
- na str.30 píšete, že jste látku KH-VK-04 podrobila pokusům o připojení na LAT1-transporter- targeted molekulu. Nikde v práci není jasné, jak tato molekula vypadá, jaké má případně vhodné funkční skupiny na vazbu k Vaší látce a není zde ani zmínka o tom, jaké přístupy jste k navázání použila.
- v práci se vyskytuje pár chyb ve správném psaní kurzívy v chemických názvech (např. tert. lokant H, [2,3-b]). V experimentální části se místy objevují i překlepy v názvech kapitol.
- nemůžu zcela souhlasit s názvy látek jako "benzamidoylganciclovir, L-isoleucinamidoylganciclovir nebo L-lysynamidoylganciclovir). Dusík amidické skupiny je totiž již součástí názvu gancicloviru, tudíž jej nelze zahrnout do předpony. Jak by zněly správně tyto názvy?
- máte představu, proč byly jako proléčiva u modifikací gancicloviru zvoleny zrovna amidy? Amidy se obecně hydrolyzují velice špatně a amidázy jsou lokalizovány zejména v játrech. Pokud ta látka má fungovat jako proléčivo pro CNS, tak buď projde přes HEB celá a nebude se hydrolyzovat nebo se zhydrolyzuje v játrech a do CNS půjde už vlastní léčivo a v té chvíli ztrácí tvorba takovéhoto proléčiv smysl.
- na str. 31 a dál je chyba ve všech vzorcích gancicloviru po esterifikaci OH skupiny v poloze 1. Ve chvíli, kdy se esterifikuje hydroxyl, musí být ganciclovir přítomen jako laktim forma, tzn. pyrimidinový cyklus bude aromatický. Na str. 40 navíc chybí esterový kyslík ve struktuře produktu.
- proč jste jako modifikující složku pro ganciclovir zvolili aminokyseliny? Pomocí aminokyselin si do molekuly vnášíte silně hydrofilní a dost postatně bazickou primární aminoskupinu, která bude takřka plně ionizovaná při fyziologickém pH. Navíc lipofilita, která se zvýší jen malinko pro proléčivo s L-isoleucinem, se naopak sníží po zavedení L-lysinu, který má primární aminoskupiny dvě.
- v části "Conclusion" uvádíte, že jste připravila dvě látky s čistotou větší než 95%. V práci mi ovšem schází jakákoliv zmínka o tom, jakým způsobem byla tato čistota stanovena, protože jediná charakterizace uvedená v práci jsou 1H NMR údaje.
- v rámci psaní odkazů na literaturu bych rád upozornil pouze na to, že odkazy by měly být psány jednotnou formou. V citacích se často mísí používání a nepoužívání názvů prací, psaní kurzívy apod. Co znamená a jaký má význam zkratka "s.l." použitá ve většině citací (např. 3, 8, 9, 11, ...)?

Závěrem bych chtěl práci ohodnotit jako zcela jistě přínosnou z hlediska syntetického pro školící pracoviště ve Finsku a i přes výtky zejména ke stylu psaní části Výsledky a diskuse, práci mohu doporučit k obhajobě.

**Celkové hodnocení: velmi dobře, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové dne 21.5. 2016

.....  
podpis oponentky / oponenta

