

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Nikol Vykoukalová**

Vedoucí/školitel/ka práce: prof. PharmDr. František Štaud,
Ph.D.

Rok obhajoby: 2017

Konzultant/ka práce: PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D.

Oponent/ka práce: PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název práce:

**PREDIKCE PRŮCHODU TAKRIN-BQCA DERIVÁTŮ PŘES
HEMATOENCEFALICKOU BARIÉRU**

Rozsah práce: počet stran: 64, počet obrázků: --, počet tabulek: 7, počet citací: 34

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Předkládaná práce si klade za cíl predikci přestupu celkem devíti takrinových derivátů benzylesteru kyseliny chinolonkarboxylové přes hematoencefalickou bariéru s použitím metody PAMBA (prostup látek přes tenkou vrstvu polárního mozkového lipidu). Práce je po obsahové stránce výborně zpracována, teoretická část je vhodně strukturovaná a obsahuje velké množství aktuálních informací ohledně etiopatogeneze, a především farmakoterapie Alzheimerovy choroby, tak metodách studia přestupu látek přes hematoencefalickou bariéru. Experimenty jsou vhodně navrženy a získaná data optimálně vyhodnocena a interpretována. K práci nemám zásadní výhrady, pouze několik připomínek a dotazů.

Dotazy a připomínky: Připomínky:

1) Zatímco název a legenda obrázků se uvádí pod nimi, u tabulek by tomu mělo být naopak.

2) Ve zkratkách vysvětlujete F-127 jako "pufr", což není zcela pravdivé vysvětlení a s ohledem na důležitost tohoto kopolymeru v celé práci by bylo vhodné, aby jeho definici čtenář našel již v seznamu zkratk. PBS je spíše než "pufrovaný fyziologický roztok", fosfátový pufr (fyziologickým roztokem se myslí zpravidla 0.9% roztok NaCl).

3. V tabulce 7 prezentující předpokládanou predikci dostupnosti M2 látek do CNS chybí legenda s vysvětlením použité klasifikace (především pro označení +/- ve druhém sloupci, kde není zřejmé zda se jedná o látky s nejednoznačným výsledkem, nebo případně látky pro

keré nebylo nalezeno vhodné srovnávací léčivo.) Dle názoru oponentky by byloí vhodnější, uvést informaci o tom, které standardní léčivo bylo pro kterou testovanou látku použito, byla uvedena již zde ve výsledkové části (textem či přidáním třetího slouce do tabulky), ne až v diskuzi.

Dotazy

1. Můžete vysvětlit přesně způsob výpočtu koeficientu permeability P_e ? V metodice uvádíte,, že jste měřili koncentraci v donorovém i akceptorovém kompartmentu, ale ve vzorci na str. 36 pracujete se "zdánlivou koncentrací látky v systému bez bariéry". Co se touto koncentrací myslí?

2. V metodické části Vaší DP, uvádíte, že 4 hodnoty P_e za každý časový bod byly průměrovány v daném měření a ze 2-3 nezávislých měření se získala výsledná hodnota P_e včetně hodnoty SD pro každou testovanou látku. V prezentovaných grafech nicméně uvádíte $n=1$. Jednalo se tedy jen o jedno měření v kvadruplikátu? Byla pak tato opakována (případně i mimo rozsah Vaší DP)? Pokud ano, vyšly hodnoty P_e konzistentně s Vámi naměřenými daty, nebo mezi nimi byla variabilita?

3. Zmiňujete, že kosolvent může do určité míry narušovat PBL vrstvu a tím zkreslovat získaná data při PAMBA experimentu. Vy jste při rozpouštění látek používali DMSO, jaká byla jeho koncentrace (rozsah koncentrací) v roztocích studovaných látek? Bylo ověřeno, jak vysoká koncentrace DMSO je pro kvalitně provedenou PAMBA limitní?

4. Bylo u některého ze studovaných takrinových derivátů provedeno jakékoli biologické hodnocení? (testy cytotoxicity, pilotní farmakodynamické in vitro studie.. apod.)

4. Jaký je Váš názor na vývoj terapie Alzheimerovy choroby? Který typ látek a s jakým mechanismem farmakoterapeutické působení byste očekávala jako žhavé kandidáty na léčiva, jež by mohla terapii Alzheimerovy choroby posunout k výrazně lepším výsledkům oproti současným možnostem?

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

V Hradci králové dne 27.5:2017

.....
podpis oponentky / oponenta