

Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: *Bc. Lucie Josefa Lamačová*

Název práce: *Konjugáty cyklodextrin-léčivo vybavené targetujícími skupinami jako protinádorová agens*

A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah DP a její členění	
X	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické nebo rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
	A - výborná, bez závažnějších připomínek
X	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	N - nevyhovující, s hrubými chybami

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
X	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)

4. Jazyk práce	
X	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

5. Formální a grafická úroveň práce	
X	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5.

Kandidátka vypracovala diplomovou práci v aktuálně atraktivní oblasti přípravy léčiv s cílenou distribucí a to na bázi cyklodextrinových nosičů s cytostatickou účinnou složkou 5-fluorouracilem a zároveň obsahující fragment s listovou kyselinou jako směřujícím agens pro maligní tkáň, kde právě folátové receptory bývají hojně exprimovány. Práce je sepsána v klasickém členění a v rozsahu obvyklém pro diplomové projekty. Obecná část je zpracována přehledně a autorka se dotýká jak cyklodextrinové chemie, tak i farmakologických vlastností inkorporovaného cytostatika – 5-fluorouracilu, stejně tak i přiměřením způsobem zdůvodňuje přítomnost kyseliny listové ve finálním konjugátu. Výsledky jsou prezentovány na základě syntetického konceptu a nutno konstatovat, že velmi relevantně a kriticky. Experimentální část potom prezentuje obvyklou formou syntetické postupy a analytická data. Celá práce vyznívá přehledně, homogenně a dokladuje tak velmi dobré znalosti problematiky ve všech ohledech. Autorka připravila řadu originálních sloučenin a práce to určitě nebyla úplně jednoduchá ať už z hlediska návrhu syntetické strategie, nebo z hlediska izolace produktů. Z tohoto důvodu se nelze ani zvláště divit, že od syntézy jednoho konjugátu bylo v poslední fázi upuštěno, druhý, založený na α -cyclodextrinu byl připraven, byť finalizaci konečného separačního postupu nepříznivě ovlivnili restriktce přítomnosti studentů na pracovištích.

Celkově však lze konstatovat, že v rámci diplomové práce bylo odvedeno zcela postačující množství experimentálních i teoretických úkonů a práce i přes nepříznivé podmínky pro její realizaci vyznívá velmi dobře a považuji ji za kvalitní a dobře odvedenou i zpracovanou.

V závěru komentáře si dovoluji přece jen pár poznámek.

- v českém názvosloví se používá fluoro- nikoliv fluor-
- piroxicam se česky dá psát s k, zvlášť, když používáte název diklofenak
- v tab 3 na str. 27 bych považoval za vhodné přidat ještě kolonku indikační skupiny
- na str. 29 a 30 nazývat kyselinu acetylsalicylovou jako aspirin a volně tyto pojmy zaměňovat je zcela nesprávné, jedno je generický a druhé firemní název
- oceňuji sice snahu o upřímnost, nicméně konstatování na str. 48, že reakce byla nasazena pro jistotu jedním z kolegů z laboratoře mi připadá poněkud nadstandartní
- nebylo by lepší pojem „targetující skupiny“ nahradit českým ekvivalentem?
- přehled literárních odkazů by měl být stejným fontem jako celá práce
- na závěr si dovoluji jednu poznámku k rešeršní části – na str. 29 uvádíte, že konjugáty nesteroidních antiflogistik omezují jejich nežádoucí účinky ve smyslu gastrointestinálního krvácení nebo vzniku žaludečních vředů. Domnívám se, že je to poněkud jinak, přímá iritace žaludeční sliznice těmito látkami je mizivá, problém je v potlačení ochranného faktoru žaludeční sliznice vlivem inhibice jednoho s izoenzymů cyklooxygenasy. Posunutí uvolnění účinné substance do nižších partií GIT to potom vyřešit nemůže, spíš bych tu komplexaci chápal jako změnu farmakokinetiky (prodloužené uvolňování).

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

- 1) Na str. 18 v bodech o změnách chování látek v přítomnosti CD uvádíte „ Je ovlivněna chemická reaktivita hosta. Většinou je inkludovaná molekula.....V některých případech může CD fungovat jako umělý enzym a katalyzovat transformaci hosta“. Můžete mi poslední větu objasnit na konkrétním příkladu?
- 2) Co Vás vedlo k návrhu cílového konjugátu postaveného jednou na alfa- a jednou na beta-cyklodextrinu?
- 3) Chápu, že z časových důvodů jste nedokončila izolaci finální látky 15. Máte alespoň návrh možného postupu izolace cílové sloučeniny?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **NENÍ** podmínkou přijetí práce

C. Celkový návrh

Práci doporučuji k přijetí k dalšímu řízení: **ANO**

Navrhovaná celková klasifikace: 1 - 2

Datum vypracování posudku: 1.9.2021

Jméno a příjmení, podpis oponenta :

doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.