

Posudek oponenta k diplomové práci Marie Příbylové „Nové deriváty taxolu“

Diplomová práce slečny Příbylové se zabývá přípravou derivátů taxolu jako farmak u kterých se předpokládá cílená distribuce do cílových tkání. Vzhledem k významu a aktuálnosti takové studie se uvedený název diplomové práce potom jeví až příliš skromným, nicméně mu nelze nic podstatného vytknout.

Samotná diplomová práce je sepsána v rozsahu ca. 80 stran, necelých 30 stran je věnováno úvodu do problematiky, experimentální část je v rozsahu 40 stran, zbytek potom pokrývá diskusi a literární odkazy.

Úvodní část je věnována problematice taxolu, jeho vlastnostem a využití v terapii rakovinného bujení. Text obsahuje velké množství faktů, které jsou dobře setříděny a poskytují zvláště nepřilíš zasvěcenému čtenáři velmi solidní základ k pochopení problematiky. Druhá část obecného úvodu se zabývá problematikou cílené distribuce a konstrukce molekuly farmaka s cíleným působením. Součástí je i rozvaha, ze které vychází další syntetické postupy včetně kritického zhodnocení jednotlivých možností. Popis experimentů je adekvátní stejně tak jako diskuse a zhodnocení výsledků.

Práce je sepsána přehledně s minimálním množstvím grafických chyb a překlepů a je doplněna řadou obrázků spekter. Je sice pravdou, že třeba UV spektra nemají výraznou vypovídací hodnotu, naopak prezentace hmotnostních spekter jako analytických výsledků HPLC separace je na místě.

I když mám výraznějších výhrad k vlastnímu sepsání, přece jen bych si dovilil poukázat na některé drobnosti. (řazeno podle výskytu nikoliv důležitosti)

- v seznamu zkratk jsem nepochopil používání velkých a malých písmen na začátku slov, některé vysvětlivky považuji za nadbytečné, NaOH a NMR skutečně není třeba vysvětlovat
- na str. 9 - poločas rozpadu taxolu, domnívám se, že správný termín je jiný
- str. 13 - vzorec baccatinu III - obávám se, že tam něco chybí
- str. 16 mechanismus aktivace karboxylové skupiny - skenovaný obrázek jiným písmem nevypadá vůbec hezky
- str. 32 - oddělená organická frakce..... asi se myslela fáze nebo vrstva
- str. 43 - ve schematu chybí uhlík ve vzorci produktu
- str. 53 - schema - Phac-Ala-OH v podstatě definuje stereochemii na asymetrickém uhlíku alaninu, vzorce jsou tam používány nesterické
- v literárních odkazech bývá zvykem zkratky časopisů ukončovat tečkou (nicméně je to otázka použité normy)

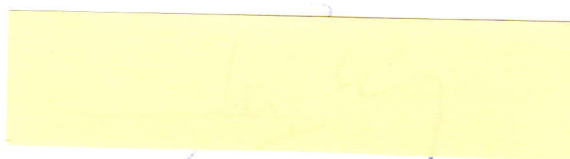
K práci mám následující dotazy:

1. Na str. 22 jsem se dozvěděl, že oxytocin je mocným antistresovým faktorem, který pomáhá při párování. Nemůžete k tomu dodat něco bližšího, případně bych měl zájem o kopii uvedené publikace.
2. Na str. 31/b při odstranění Boc skupiny z aminoskupiny glycinu provádíte odštěpení chlorovodíkem a následně extrakci produktu do dichlormethanu. Skutečně jste do dichlormethanu extrahovala hydrochlorid cílové sloučeniny?
3. Výsledné produkty byly separovány pomocí HPLC a identifikace frakcí byla provedena MS. V spektrech byly nalezeny odpovídající molekulové píky, nicméně se tam vyskytují i hmoty vyšší. Máte představu o jaké látce se jedná a hlavně jestli nějak nesouvisí s testovanou biologickou aktivitou?

4. V reakcích uvádíte výtěžky, jakým způsobem byly vypočteny? Máte alespoň rámcovou představu o procentuálním zastoupení syntetizované látky v izolované frakci?

5. U testu cytostatické aktivity taxolu uvádíte naměřené hodnoty IC50. Pro čtenáře by byla asi zajímavá i informace, jakých hodnot musí IC50 dosahovat, aby se pro daný derivát otevírala možnost praktického využití. Existuje nějaká taková, byť orientační hodnota?

Závěrem bych rád konstatoval, že diplomová práce jednoznačně splňuje požadavky kladené na diplomovou práci. Doporučuji ji tedy k obhajobě.



Doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.

V Praze 15.5.2006