

## Posudek disertační práce

Autorka: **Mgr. Lenka Váchová**

Název práce: *Syntéza a studium fotofyzikálních a fotochemických vlastností ftalocyaninů a azaftalocyaninů*

Oponent: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, Hradec Králové, 500 05

---

Předložená disertační práce charakteru vědecké monografie má 227 stran textu, členěných do 13 kapitol. Tématicky se jedná se pokračování dlouhodobého výzkumu (již téměř 20 let) výzkumné skupiny p. doc. Petra Zimčička v oblasti studia intramolekulárního přenosu náboje u sloučenin typu (aza)ftalocyaninů, které mají významné využití v tzv. fotodynamické terapii nádorových onemocnění, popř. v diagnostických aplikacích.

V první části díla se autorka na 40 stranách podrobně zabývá přehledem současného stavu poznání v oblasti porfyrinů, ftalocyaninů a azaftalocyaninů, jejich fotofyzikálními a fotochemickými vlastnostmi, využitím těchto vlastností v medicíně (fotodynamická terapie) a biochemii (zhášeče fluorescence na molekulárních sondách). Nakonec je připojena kapitola o dendrimerech, dendritických molekulách na bázi poly(amidoaminu), potenciálních nosičích léčiv, a které mohou zároveň obsahovat fluorescenční fragmenty.

Na straně 52 je jednoznačně stanoven cíl disertační práce, tj. syntéza a stanovení základních fotofyzikálně-fotochemických parametrů u nesymetrických tetrapyrazinoporfyrinů a tribenzopyrazinoporfyrinů.

Následuje nejobsáhlejší část disertační práce, a to kapitola Výsledky a diskuse, kde autorka přehledně diskutuje vliv intramolekulárního přenosu náboje na fotofyzikální vlastnosti cílových struktur z hlediska periferní substituce alkyly, aryly v kombinaci s atomy síry, kyslíku či dusíku. Zcela novou problematikou pracoviště doktorandky bylo studium fluorescenčních vlastností dendritických molekul na bázi poly(amidoaminu) s 1,8-naftalimidovou fluorescenční jednotkou v jádře dendrimery.

Následuje shrnutí dosažených výsledků v 6. kapitole Závěr.

V 7. kapitole Metodická část autorka popisuje použité metody, přístroje a chemikálie.

V 8. kapitole je uveden popis syntetických postupů a výsledky jejich analytické charakterizace.

Kapitola č. 9 se skládá z pečlivě sestaveného seznamu 348 odkazů na původní literaturu.

Součástí disertační práce je seznam publikovaných vědeckých prací (5 původních článků v impaktovaných časopisech), výstupy na konferencích (3 přednášky a 8 plakátových sdělení) a seznam úspěšně obhájených tří grantů typu GA UK (1 v roli hlavní řešitel)

Práce je uzavřena přílohami publikačních výstupů na celkem 76 stránkách.

Mgr. Lenka Váchová prokázala schopnost definovat vědecký cíl práce a následně díky systematické experimentální činnosti zadaný cíl splnit. Protože publikované výsledky (zmíněných 5 publikací se souhrnným IF blížícím se 20) již byly podrobeny důkladné prověrce zahraničními oponenty, moje práce je tak zčásti usnadněna. K práci mám několik připomínek a dotazů, nejedná se o připomínky zásadní, rovněž dotazy jsou motivovány snahou objasnit spíše další možnosti výzkumu v této oblasti.

Dotazy, připomínky:

- str. 9 seznam zkratk AMD – vhodnější formulace v češtině je „věkem podmíněná makulární degenerace“
- str. 14 chemické názvosloví „Pc makrocyklus“ – doporučuje se používat termín „makrocykl“
- na stejné straně je použita formulace „dvoumocný“ anion, lépe „dvojmocný“
- u obrázků 13-25 atd. postrádám odkaz na původní zdroj, předpokládám, že autorkou těchto obrázků není Mgr. Váchová, je třeba důsledně uvádět příslušné citace, popř. i svolení původních autorů k v případě použití pro účely monografie...
- jaký je rozdíl mezi chemiluminiscencí a fotoluminiscencí?
- na str. 38 bych uvítal schéma cyklizace 5-aminolevulové kyseliny, vadí mi formulace „penetrace skrz stratum corneum“
- na str. 39 mi chybí zmínka o hematoporfyrinu a jeho struktura
- na str. 40 postrádám chemické struktury v přírodních a syntetických barviv, která nejsou deriváty tetrapyrrolu. Patří sem hypericin (třezalka tečkovaná, přírodní), bengálská červeň (barvivo syntetické odvozené od fluoresceinu), methylenová modř (fenothiazinový derivát), eosin Y (barvivo syntetické odvozené od fluoresceinu).
- str. 40 a 41 překlepy „texafirin“
- str. 65 píšete o „možných“ polohových izomerech, vycházíte z výsledků TLC, HPLC, <sup>1</sup>H NMR analýz. Jakými dalšími experimenty by se daly potvrdit polohové izomery? Jaká byla dosažena čistota po izolaci jednotlivých polohových izomerů? Čistota bude hrát zásadní roli při hodnocení jejich fotofyzikálních vlastností.
- str. 77 se mi nelíbí formulace „U ve vodě rozpustné...“
- str. 95 pomlčka vs. spojovník je v chemickém názvu špatně použita
- Měla autorka možnost využít i elementární analýzu pro analytické hodnocení nově připravených finálních sloučenin? Pokud ano, z jakého důvodu tuto analýzu u finálních produktů nevyužívala a použila ji pouze u prekurzoru.
- Může autorka navrhnout na základě zobecnění dosažených výsledků strukturu ideálního (aza)ftalocyaninu? Jaké periferní substituenty by navrhovala?

Předložená disertační práce splňuje po formální i obsahové stránce všechny požadavky na tento typ kvalifikační práce kladené. Úspěšně řeší aktuální problematiku – syntézu a stanovení základních fotofyzikálně-fotochemických parametrů u nesymetrických tetrapyrazinoporfyrinů a tribenzopyrazinoporfyrinů. Získané výsledky byly postupně zveřejňovány v renomovaných časopisech, podíl hlavní autorky byl zásadní a spočíval v přípravě prekurzorů a cílových molekul, v jejich izolaci a analytické charakterizaci, v jejich fotofyzikálním hodnocení a analýze získaných výsledků. Zadané cíle byly splněny beze zbytku, zvolené metody jsou v souladu se stavem poznání v oboru farmaceutická chemie a práce přináší zcela nové poznatky v daném oboru. Z těchto důvodů doporučuji předloženou dizertační práci přijmout k obhajobě a po úspěšné obhajobě práce autorce **udělit** příslušnou vědeckou hodnost Ph.D.