

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Lucia Kočiščíková**

Vedoucí/školitel/ka práce: doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Název práce:

Nové syntetické postupy pro neperiferně substituované ftalocyaniny

Rozsah práce: počet stran: 66, počet obrázků: 36, počet tabulek: 4, počet citací: 93

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Lucia Kočiščíková se ve své diplomové práci zabývala fotodynamickou terapií (PDT), resp. syntézou prekurzorů potenciálních fotosenzitizérů pro PDT. Jednalo se o 3,6-disubstituované ftalonitrily, jejichž cyklizací mají být získány ftalocyaniny s výhodnými absorpčními vlastnostmi.

V teoretické části diplomové práce byl důkladně popsán princip PDT v terapii rakoviny, ale i v terapii dalších invazivních (infekčních) onemocnění a dále tři generace používaných fotosenzitizérů, včetně sloučenin v klinických testech. Teoretická část je poměrně obsáhlá, doplněná aktuální literaturou a množstvím názorných obrázků.

V rámci laboratorní práce byly připraveny dva prekurzory pro syntézu 3,6-disubstituovaných ftalonitrilů a jeden byl v laboratoři k dispozici. Studentka vybrala podle reaktivity nejvhodnější výchozí látku a připravila 3,6-diethylaminoftalonitril jednak nukleofilní substitucí a také Buchwald-Hartwigovým couplingem. U druhého typu reakce získala větší množství látky optimalizací reakčních podmínek. V rámci optimalizace provedla velké množství reakcí. Musela ovládnout metody pokročilé organické chemie pro syntézy v bezvodém prostředí a dále kvantifikovat reakční výtěžky podle intenzity fluorescence vzhledem k velmi malým množstvím produktů a náročnému procesu čištění. Neperiferně substituované ftalocyaniny se cyklotetramerizací zatím získat nepodařilo.

Dotazy a připomínky:

V práci by mělo být uvedeno, kdo měřil NMR, IR a MS spektra.

Na str. 15 v předposlední větě by mohlo být lépe formulováno, že hypoxie podporuje signalizační kaskádu, protože kaskáda hypoxií nevzniká, ale může být výrazněji aktivována. V anglickém abstraktu v 2. odstavci chybí ve větě nějaké slovo (to better properties?).

Na str. 44 je 3,6-dibromftalonitril chybně označen jako sloučenina 3, i když na str. 42 a 45 vystupuje jako sloučenina 1.

Na str. 37 a 38 jsou chybně číslovány obrázky - 29 je až za 30 a 31, které jsou následně uvedeny dvakrát.

U ref. 47 je chybně uveden ročník časopisu - má být 9(3), č. článku 23.

U ref. 57 je chybně uveden rok.

U některých časopisů - vydávaných jen elektronicky jsou chybně uvedena čísla stran, resp. č. článku v ročníku/čísle časopisu. Čísla stran začínají vždy od 1, ale článek má v časopise nějaké pořadové číslo (např. ref. 3, 8, 13 ad).

Pokud jsou v použité literatuře uvedeny ročníky i čísla časopisů, tak by to mělo být dodrženo u všech referencí. Číslo časopisu chybí např. u ref. 3, 4, 16 ad. a přitom je v časopise je dohledatelné.

U ref. 22 jsou zřejmě uvedeny chybně čísla stránek, mají být 192-206.

Vzhledem k velkému množství citací asi zůstaly po úpravách v textu některé citace nadbytečné - např. konec odstavce na str. 16 (citace 28 je za poslední i předposlední větou). Práce je napsána ve slovenštině a vyskytuje se v ní minimum překlepů (str. 17 poslední věta "hystologické").

Dotazy:

1. Na str. 21 píšete, že biol. poločas optimálního fotosenzitizéru by měl být jeden den. Jak je to u registrovaných fotosenzitizérů - odpovídá období přetrvávající fotosenzitivity biologickému poločasu?
2. Tušíte jaký vliv mají centrální kovy jako Pd, Sn nebo Lu na absorpční spektrum fotosenzitizérů, které se momentálně nacházejí v klinických testech (str. 30 a 31)?
3. Nebylo by vhodné sestavit kalibrační křivku pro kvantifikaci reakčních výtěžků alespoň z pěti bodů?
4. Byly reakce v tab. 1 na str. 52 byly prováděny 2x - jednou za běžných podmínek a pak v bezvodém prostředí?
5. U reakčních podmínek v tab. 2 na str. 53 byly u reakcí 4-10 měněny parametry celkem systematicky, nikoli však u reakce 2. Můžete to komentovat?

Na závěr konstatuji, že práce je velmi kvalitní a zpracovaná na vysoké úrovni.

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

V Hradci králové dne 27. 5. 2018

.....
podpis oponentky / oponenta