

# OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

## Příprava a charakterizace pH senzitivního konjugátu prednisolonu

Autor: **Bc. Radka K O P Ř I V O V Á**

Diplomová práce Bc. Radky Kopřivové je věnována přípravě a studiu vybraných vlastností pH senzitivního konjugátu prednisolonu, který se používá k léčbě řady zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Navázání léčiva na polymerní nosič, v tomto případě poly(etylglykol), pomocí pH senzitivní spojky umožňuje ochranu látky během transportu v těle a její uvolnění až v místě s patologicky sníženou hodnotou pH. Tvorba inkluzní sloučeniny s  $\alpha$ -cyklodextriny vede k výraznému zpomalení rychlosti vylučování konjugátu z organismu. Toto téma je součástí řešení problematiky medicínálních aplikací polyethylenglykolů jako nosičů léčiv ve Skupině reakčních mechanismů na Ústavu organické chemie a technologie FCHT Univerzity Pardubice.

Diplomová práce je členěna do čtyř částí a je doplněna přehledem použité literatury a Přílohami. Úvod podrobně popisuje typy polymerních nosičů, principy napojení prednisolonu a methylprednisolonu za vzniku konjugátů, jejich léčebné aplikace včetně informací o povaze spojek a způsobu uvolňování aktivní látky. Další část je věnována cyklodextrinům a tvorbě inkluzních sloučenin. Uvádí jejich vlastnosti, aplikace a speciální pozornost je věnována rotaxanům a pseudorotaxanům.

Experimentální část po přehledu provedených syntéz a metodik analytických měření popisuje provedené syntézy konjugátu a pseudorotaxanu. V popisu HPLC chromatografie jsou v textu uvedeny dva druhy mobilních fází aniž by bylo zřejmé, jak se používaly. Ve Schématu 11 na straně 27 je uvedena jako surovina pro přípravu Star poly(etylglykol) tetrakarboxylové kyseliny **2** kyselina 4-hydroxybenzoová, ale v popisu na str. 32 je uvedena reakce s příslušným methylesterem a následná hydrolyza. Schema 12 na str. 28 uvádí nepřesně vzorec konjugátu **4**, jedná se o hydrazid kyseliny, nikoli karbamát.

Část Výsledky a diskuse nejprve krátce hodnotí proces syntézy konjugátu. Další část je věnována popisu přípravy a strukturní identifikace polypseudorotaxanu. Velmi zajímavé je použití STM zobrazení látky. Následuje stručné, ale výstižné hodnocení výsledků kinetických měření hydrolytické stability konjugátu a polypseudorotaxanu. Z výsledků vyplývá, že předpokládaný efekt ochrany léčiva ve formě polypseudorotaxanu byl potvrzen a kyselá katalyzovaná hydrolyza pH senzitivní spojky se při pH = 2 zpomalila cca 3,5 ×. Výsledky uvedené v Tabulce II jsou prezentovány ve formě % uvolněného prednisolonu v čase do 8

hodin. Obrázek 6 však uvádí závislost koncentrace prednisolonu v  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  na časové ose osmdesáti hodin. V textu je diskutováno pouze osmihodinové sledování.

Diplomová práce byla zpracována s využitím 72 literárních odkazů. Závěrečné Přílohy obsahují podklady pro identifikaci připravených látek. Postrádám ukázkou HPLC měření a bližší popis provedených hydrolytických experimentů.

Práce je přehledně zpracována s velmi pěknou grafickou úpravou. V textu jsem našla jen drobné stylistické nepřesnosti.

Vzhledem k tomu, že diplomantka splnila všechny body zadání a prokázala schopnost samostatné tvůrčí práce, hodnotím její diplomovou práci jak po stránce rozsahu a kvality provedených experimentů, tak po stránce zpracování jako *výbornou* a doporučuji ji k obhajobě.



MVDr. Ing. Ludmila Hejtmánková, Ph. D.  
Zentiva a.s. Praha  
Pobočka Pardubice-Doubravice

Pardubice 26.5.2011