

V Olomouci, 21. mája 2017

POSUDOK OPONENTA

na **bakalársku prácu** študentky **Barbory Rybníčkovéj** „Bisfosfonáty a ich koordinačné zlúčeniny v medicíne“ vypracovanú na Katedre anorganickej chémie, Přírodovědeckej fakulty Univerzity Palackého v Olomouci pod vedením doc. Ing. Radovana Herchela, PhD. v rámci študijného odboru 1407R022 Bioanorganická chémia.

Študentka Barbora Rybníčková predložila ako bakalársku prácu text pozostávajúci z 50 číslovaných strán usporiadaný do kapitol obvyklých pre tento typ kvalifikačných prác. V teoretickej časti v rozsahu 20 strán sa venovala najprv medicínskemu významu využitia bisfosfonátov, hlavne pre terapiu porúch rastu a mineralizácie kostí a nádorových ochorení spojených s hyperkalcémiou a mechanizmom pôsobenia bisfosfonátov, napr. mnohopočetným myelómom. Ďalej autorka popísala farmakologický profil používaných bisfosfonátov a napokon i tri spôsoby ich prípravy. Na deviatich stranách potom autorka zhrnula poznatky o koordinačných zlúčeninách bisfosfonátových ligandov, a to predovšetkým s prechodnými kovmi, ale aj kovmi neprechodnými a lantanoidmi.

V praktickej časti potom autorka popisuje dve úspešné syntézy bisfosfonátových ligandov odvodených od kyseliny benzoovej (H_5L_1) a pyridín-2-karboxylovej (H_5L_2). Od prvého z ligandov potom boli pripravené dve série heteroleptických medňatých a zinočnatých komplexov s heterocyklickými *N*-donorovými ligandami, napr. derivátmi 2,2'-bipyridylu alebo 1,10-fenantrolínu. Pripravené koordinačné zlúčeniny boli charakterizované pomocou prvkového zloženia, infračervenej spektroskopie a niektoré aj pomocou elektrónovej paramagnetickej rezonancie a TG analýzy. U štvorjadrového komplexu zloženia $[Cu_4(py)_{10}(H_2L_1)_2](ClO_4)_2 \cdot (py)_3 \cdot (H_2O)_2$ sa podarilo stanoviť štruktúru pomocou röntgenovej štruktúrnej analýzy.

Napriek úctyhodnému množstvu praktickej práce prezentovanej v experimentálnej časti bakalárskej práce sa v celom jej obsahu nachádza až neuveriteľný počet nepresností, zjavného nepochopenia zdrojových dokumentov pri spracovávaní rešerše a faktických chýb z ktorých vyberám tie najzávažnejšie:

1. Prehlásenie – autorka uvádza, že celú prácu vypracovala samostatne, určite to bolo tak? Nikto Vám pri jej riešení nepomáhal či už myšlienkami alebo i materiálne?
2. Poďakovanie – Ďakujete konkrétnym kolegom z katedry len za zmeranie dát, ale nie za ich interpretáciu. Určite ste si interpretovala všetky výsledky vykonaných analýz sama?
3. Str.4 – abstrakt v českom jazyku – nesúladi podmetu s prísudkom „lčiva, které“ namiesto „lčiva, která“, chyby „Fosfonátová skupin“, „rentgenová štruktúrní analýza“
4. Str.8 – skratky – zlé názvoslovie, napr. uvádzate správne „adenozíntrifosfát“ ale už „izopentenyl difosfát“; u CSD nie je uvedená verzia a jej aktualizácia.
5. Str.10 – kapitola 2.1.1. – uvádzate primárnu publikáciu knihy The Chemical Dynamics of Bone Mineral z roku 1962, no neuvádzate jej citáciu, len prevzatý odkaz z roku 2011. Toto by mohlo byť porušením etických pravidiel citovania, ak nie priamo autorského zákona.
6. Celý text – nevhodné používanie triviálneho názvu „pyrofosfát“ namiesto difosforečnan alebo difosfát.
7. str. 14, 3.riadok od konca – čo ste myslela použitím slovného spojenia „alebo izoprenoid“?
8. Str. 15, 4 riadok – čo ste myslela slovom „silne pre-apoptotický“?
9. Str. 16 – uvádzate, že na elimináciu niektorých vedľajších účinkov bisfosfonátov je možné ich „podanie nosom“. O akú liekovú formu sa v tomto prípade musí jednáť, aby toto podanie bolo účinné? Nejedná sa pritom skôr o podanie „do nosa“?
10. Na str. 16 v podkapitole „Distribúcia“ uvádzate vetné spojenie: „To je zodpovedné aj za ich odlišnú dobu eliminácie cez obličky. Kým polčas rozpadu zoledronátu je 1 – 2 hodiny, ibandronát sa vylúči z tela až za 10 – 12 hodín.“ O aký mechanizmus rozpadu sa jedná u zoledronátu? Nemali ste na mysli polčas eliminácie?
11. Str. 17 – Čo ste myslela slovným spojením „zvyšujúce dáta naznačujú potenciálne bezpečnostné problémy“?
12. V kapitole „2.2. Komerčne dostupné heterocyklické bisfosfonáty“ uvádzate len tri z celkovo ôsmich celosvetovo registrovaných bisfosfonátov. Aký zdroj dát ste využila pre toto tvrdenie (lokálny alebo globálny)?
13. V kapitole 2.4.6. používate laboratórny slang – „bis-komplexy“ a „ekvimolárne komplexy“ bez presnej definície ktoré zložky sú zastúpené v komplexe ekvimolárne

14. V kapitole 3. Praktická časť uvádzate v názve kapitoly špatné číslovanie (bez bodky za 3), ďalej uvedená formulácia úvodu tejto kapitoly naznačuje akoby ste všetky analýzy vykonala Vy sama. Zodpovedá toto realite?
15. V názvoch použitých chemikálií v kapitole 3. ale i ďalej v texte sa uvádza správne „Benzoylchlorid“, ale nesprávne „Tionyl chlorid“, nesprávne je uvedená „kyselina indol-3-octová“, v tab.1 sú nesprávne názvy hydrátov a názvy organických zlúčenín, konkrétne „neocuproin“ správne neocuproín, nesprávne „2,2'- bipyridín“ (toto pomenovanie možno aplikovať len ako názov ligandu).
16. Str.31 – “Do varnej banky s guľatým dnom pod N₂ s” toto vyjadrenie je nepresné, pretože nepopisuje vyčerpávajúco vykonávaný dej.
17. Str.34 – hodnotenie výsledkov NMR – výsledky sú hodnotené bez odkazu na literatúru alebo porovnanie so štandardom. Kto a ako potom analyzoval NMR spektrá?
18. Str.37 – „signál vibrácie koordinovaného octanu na med' je okolo 1626 cm⁻¹ ,” čo ste tým myslela, keďže vieme, že karboxylát reprezentujú dve vibrácie a ich poloha je závislá na dentacite ligandu?
19. Str.41 – „Signál vibrácie 1603 cm⁻¹ môžeme priradiť pyridínu“. Čo ste týmto vyjadrením mala na mysli? O aký typ vibrácie sa jedná?
20. Str.42 - atómy **kyslíku** z oboch fosfonátových skupín/bidentátne využívajúc atómy **kyslíku** z oboch fosfonátových. Tvar „kyslíku“ je čechizmom.
21. Str. 42 - RTG - a = 13.010(4), b = 13.059(4), c = 14.148(4), α = 98.257(11), β = 107.379(9), γ = 104.704(13). V akých jednotkách sú tieto parametre uvedené?
22. Str. 42 - „Naviazanie objemných fosfonátových skupín na med'natý katión, vedie výraznému poklesu symetrie okolo kovového iónu.” Čo ste týmto vyjadrením zamýšľala povedať a prečo je tomu tak?

Celkovo možno konštatovať, že autorka iste vyvinula veľkú aktivitu pri praktickej realizácii predloženej práce, ale nemožno to už jednoznačne tvrdiť o prístupe k príprave textu svojej kvalifikačnej práce. Autorka zjavne nevenovala dostatočnú pozornosť porozumeniu originálnych textov spracovávaných do rešerše a taktiež nevenovala dostatočnú pozornosť i formálnej úprave textu a sčasti i vedeckej terminológii a exaktnej interpretácii analytických dát. Uvedené pripomienky do značnej miery narušujú celkovo vysokú kvalitu prezentovaných výsledkov práce a veľakrát znemožňujú čitateľovi pochopiť skutočný zámer autorky, ktorý chcela svojim textom vyjadriť.

Keďže ale autorka splnila vytýčené ciele, a po stránke experimentálnej i nad mieru očakávanú od študentky bakalárskeho štúdia, **odporúčam** predloženú bakalársku prácu prijať k obhajobe, no s ohľadom na množstvo nedostatkov s klasifikáciou stupňom **D**.

Doc. PharmDr. Ján Vančo, Ph.D.