

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra KFT

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Pavel Hladký**

Vedoucí/školicitel/ka práce: PharmDr. Barbora Švecová, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: vyplňte, pokud je

Oponent/ka práce: PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D.

Název práce:

**Formulace a (trans)dermální podání imiquimodu**

---

Rozsah práce: počet stran: 74, počet obrázků: 17, počet tabulek: 3, počet citací: 87

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Předkládaná práce Pavla Hladkého se klade poměrně ambiciózní cíl, nalézt lipidickou formulaci imunomodulans imiquimodu s lepším farmakologickým profilem než komerčně dostupné preparáty. Práce je zpracována přehledně, má velmi slušnou jazykovou a stylistickou úroveň a množství drobných chyb nepřevyšuje úroveň obvyklou pro tento typ prací. Členění práce je logické a má jasnou koncepci.

Teoretická část poměrně zevrubně popisuje stavbu kůže, jakožto cílového orgánu a mechanismus působení imiquimodu, což považuji za zcela adekvátní.

Metody jsou popsány většinou dostatečně až na postup přípravy liposomů, který je velmi stručný, byť se jedná o poměrně důležitou část práce. Chybí zde na příklad informace, zda byly připravené liposomy nějak purifikovány od neenkapsulovaného IMQ. Nelze totiž předpokládat, že enkapsulační efektivita byla 100%.

Role oponenta je v případě této práce poněkud komplikovaná, tím, že v práci chybí výsledky hodnocení připravených liposomů. Je zřejmé, že byla hodnocena jejich velikost, což je parametr jistě důležitý. Další parametry (např. výše zmíněná enkapsulační efektivita) však nejsou nikde zmíněny, zda a případně jak byly hodnoceny.

Dotazy a připomínky:

str. 18: Proč je pro přestup léčiva do kožní bariéry výhodná teplota tání vyšší než 200°C?

str. 18: V čem spočívá dělení liposomů na 1., 2. a 3. generaci?

str. 20: Systematický název DDAK je zde nekompletní a chybí i jeho struktura.

str. 25: V čem spočívá specifická liposomálních formulací (např. zde zmíněného doxorubicinu) pro nádorové buňky?

str. 26: Jsou všechny typy liposomů vhodné jako vektory pro genovou terapii? Případně jaké lipidy jsou zde nejvhodnější? Jaký význam má PEGylace liposomů (obr.4)?

str. 37: Jakým způsobem a z jakého důvodu byly filtrovány připravené pufry?

str. 40: Podle čeho byly zvoleny vzorky pro permeační experimenty? V práci je uvedeno pouze ty s "nejlepšími výsledky"?

str. 41: Byla kůže v permeačních experimentech z jedné šarže? V práci se uvádí, že byla z oblasti břicha nebo prsou. Jsou výsledky provnatelné, pokud se jedná např. o kůži starého a mladého člověka?

str. 42: Nemohl přídavek ethanolu v receptorovém kompartmentu celý ovlivňovat vlastnosti kůže? Jaká byla jeho koncentrace?

str. 46: Co to znamená zanedbatelné a nezadebatelné množství krystalů ve vzorku, lze to nějak kvantifikovat?

str. 51: V práci je uvedeno, že IMQ zůstal pravděpodobně v aplikační vrstvě kvůli tomu, že byl ionizovaný. Hraje ionizace léčiva roli v případě průniku do kůže, je-li toto enkapsulováno např. v liposomech?

ad. liposomy: Proč jste se rozhodli pro enkapsulaci IMQ právě do liposomů? V práci je uvedeno, že se jedná o lipofilní léčivo, lze tedy předpokládat, že bude-li připravena liposomální formulace, bude IMQ enkapsulován jako součást lipidické dvojvrstvy. V tom případě se vytrácí význam vezikulárního charakteru liposomu. Z výsledků je patrné, že při použití liposomálních formulací do kůže proniklo podstatně méně IMQ než v případě komerčního krému a velká část IMQ byla odstraněna z povrchu kůže po uplynutí sledované doby. Zároveň výsledky ukazují na to, že liposomy měly slušnou schopnost pronikat kůží a v některých případech byla koncentrace IMQ v receptorovém kompartmentu celý vyšší než u krému. To vzbuzuje podezření, že velká část IMQ byla ve formě neenkapsulovaného léčiva s nízkou schopností pronikat přes SC, což opět vede k otázce, zda byla hodnocena enkapsulační efektivita IMQ.

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

V Hradci králové dne 25.5.2018

.....  
podpis oponentky / oponenta