

***Biofarmaceutické aspekty makromolekulárních nosičů pro systémovou  
sublingvální aplikaci léčiv***

**Disertant: Mgr. Pavel Berka**

*Vedoucí disertační práce: doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.*

Studijní obor: Farmaceutická technologie

Oponent: doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.- Ústav technologie léků FaF VFU Brno

**Aktuálnost řešené problematiky:** Autorem, školitelem a školícím pracovištěm bylo zvoleno velmi aktuální a zajímavé téma týkající se sublingvální permeace makromolekul jako potenciálních nosičů léčiv, které představuje jeden ze současných trendů v oblasti farmaceutické technologie.

**Charakteristika dizertační práce:** Předložená disertační práce je sepsána na 121 stranách + přílohy. Má klasické členění prací tohoto typu a sestává z úvodu, zadání – cíle práce, teoretické části, experimentální části, výsledků a diskuze, závěrů práce, přehledu zkratk, seznamu tabulek, obrázků a grafů, použitých literárních zdrojů a přehledu publikační činnosti, (vybrané práce jsou v plném znění součástí přílohy). Práce je podložena 281 relevantními literárními zdroji, což lze považovat za více než dostatečné.

**Teoretická část** práce sestává z pěti základních částí. První se zaměřuje na problematiku sublingválního podání nízkomolekulárních i makromolekulárních léčiv a vhodných lékových forem, včetně inovativních nanovláknenných nosičů, kterým je podrobněji věnována následující část, včetně možnosti jejich formulace elektrospinningem. Třetí část je věnována možností *in vitro* testování transmukosálního průniku a možností zpracování prasečích slizničních membrán. V další kapitole se autor zabývá studovanými makromolekulárními látkami (dextrany a albuminem) pro permeaci membránami včetně příkladu moderních technologických aplikací. Teoretická část práce je rozsahově adekvátní a poskytuje ucelenou představu o zpracovávané problematice. Teoretická část je psána čtivě, s logickou návazností a potvrzuje erudovanost uchazeče v dané problematice. K teoretické práci mám následující připomínky:

- V textu se objevují překlepy, chybné větné formulace např. str. 20; 25, nedodržování indexů (ochranná známka ® by měla být v horním indexu – str. 35, 40, 41, 52 atd.).
- Dalším problémem v textu je používání zkratk, např. str. 21 - ALS – není vysvětlena v textu, str. 24 - BCS - není vysvětlena v textu, str. 34 - SEC – není vysvětlena v textu, str. 36 - FITC - vysvětlena později v textu.
- Obrázek 3 má špatnou kvalitu pro práce tohoto typu.
- Nedodržování označení kolektivu autorů – někde „et al.“, jinde „a spol.“
- V česky psané práci bych se přiklonila k českému popisu obrázků.

Cílem **experimentální části** předložené disertační práce bylo upravit a ověřit metodiku přípravy sublingválních membrán pro permeační experimenty, experimentálně vyhodnotit možnosti využití sublingválního průniku dextranů o různých molekulových hmotnostech pro permeační testování a experimentálně ověřit hypotézu o možnosti sublingvální permeace albuminu jako vzorového nosiče léčiv za pomoci nanovláknenných aplikačních soustav. Kapitola Metody má patřičné náležitosti a úroveň. V rámci experimentální činnosti v rámci DSP obsáhl uchazeč řadu dovedností – inovativní přípravu sublingválních membrán, permeační experimenty *in vitro*, HPLC

stanovení, spektrofluorimetrie, statistická zpracování, měření impedance, mikroskopické techniky, přípravu nanovláken aj.

Ke kapitole Výsledky a diskuze mám ovšem výhrady. Je sepsána na 16 stranách (malý rozsah), kde jsou logicky popsány dosažené výsledky. V tomto směru bych očekávala rozsáhlejší diskuzi k získaným výsledkům. Autor v řadě případů diskutuje, ale danou myšlenku nevztahuje k žádnému literárnímu odkazu. V kapitole Měření impedance uchazeč neuvádí jediný literární zdroj, ale konstatuje existenci rozsáhlé literatury na toto téma. V kapitole týkající se albuminu se situace opět opakuje a taktéž v příložené „publikaci“ (jedná je o „*This article is a preprint and has not been peer-reviewed BioRxiv* – bez IF, která neprošla recenzním řízením, neměla by být součástí dizertační práce); jakékoli zazdrojování chybí. Vzhledem k tomu, že zpracování teoretické části je velmi kvalitní, nepochybuji o tom, že se jedná spíše o formální chybu. Výstupem experimentální činnosti uchazeče popisované v dizertační práci je publikace *in print* 078/2019 – Chemické listy (IF<sub>2018</sub> – 0,311). Další publikační činnost zahrnující danou oblast (uchazeč je spoluautorem) představuje publikace v časopise Chemické listy 2019 (IF<sub>2018</sub> – 0,311). *Internacional Journal of Pharmaceutics* 2013 (IF<sub>2013</sub> – 3.785), *Internacional Journal of Pharmaceutics* 2014 (IF<sub>2014</sub> – 3.650) (*pozn. str. 121, je třeba uvádět IF časopisů v letech publikace, a ne v současnosti*). Další publikační činnost ale není součástí výsledků uvedených v dizertační práci, což by dle mého názoru měla. I přes jiný názor na vedení diskuze dizertační práce, lze konstatovat, že cíle dizertační práce byly splněny.

#### Dotazy:

- Mohl byste definovat, co jsou mukoadhezivní polštářky zařazené do polotuhých lékových forem? Jakou technologií se připravují? str. 22
- Jaké vlastnosti mají polymerní látky, které jsou vhodné pro přípravu nanovláken metodou elektrospinningu?
- Můžete blíže vysvětlit, co znamená náhrada vody a vody? Str. 30
- Str. 30 - Můžete vysvětlit mechanismy působení kryoprotektátů - Jaké oba mechanismy máte na mysli?
- Str. 32 – Můžete upřesnit formulaci „ve vodě rozpustné dextrany nerozpustné mutany“?
- Na str. 43-44 je uvedeno, že dle práce Jungingera et al. byl permeační koeficient vyšší u FD10 ve srovnání s FD4. Jak si to vysvětlujete?
- Str. 62 - Jsou již dostupné výsledky klinických studií preparátů s cílenými protinádorovými léčivy týkající se jejich bezpečnosti, účinnosti a posouzení jejich celkové toxicity a nežádoucích účinků?
- V práci mi zcela chybí hodnocení připravených nanovláken s bovinním sérovým albuminem. Z čeho vycházela volba složení roztoku pro přípravu nanovláken? Jak se tato vlákna hodnotila? Jak se připravovaly nanovláčenné stripy? To vše by mělo být součástí experimentální části práce.

#### ZÁVĚR

Mgr. Pavel Berka vypracoval disertační práci založenou na přehledné, důkladně propracované teoretické části a částečných výsledcích své vědecké činnosti v rámci DSP. Mgr. Pavel Berka podložil svoji disertační práci publikačními výstupy s IF (součást přílohy) - u jedné jako první autor, u tří jako spoluautor. Disertant splnil cíl práce předložený školitelem a školícím pracovištěm. Prokázal schopnost práce s odbornou a vědeckou literaturou, schopnost využít informací pro vlastní samostatnou vědeckou činnost, schopnost dosažené výsledky zhodnotit a interpretovat je do adekvátních závěrů. **Z uvedeného se domnívám, že uchazeč prokázal tvůrčí schopnosti a předložená disertační práce splňuje požadavky kladené na práci tohoto typu.** Na základě výše uvedeného doporučuji, aby byla předložená disertační práce Mgr. Pavla Berky přijata k obhajobě a byl mu po úspěšné obhajobě přidělen titul Ph. D.

V Brně, 9. 9. 2019

doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.