

# OPONENTSKÝ POSUDEK

## na dizertační práci Mgr. Petra Vrbaty

Předložená dizertační práce s názvem Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv se zabývá přípravou a hodnocením nanovláknenných membrán s obsahem léčiv vytvořených velkoprodukční technologií elektrospinningu z vybraných polymerů. Cílem práce bylo prozkoumat vlastnosti nově formulovaných nanovláknenných membrán s obsahem účinných látek se záměrem ověřit jejich teoretické předpoklady pro zlepšování parametrů rozpustnosti a liberace léčiv, pro zlepšování permeace léčiv přes biologickou membránu *in vitro* a pro zlepšování perorální biodostupnosti léčiv *in vivo*. Cílem teoretické části bylo shrnout aktualizované informace o elektrospinningu, jeho možných využitích a dosud studovaných kombinacích polymerů a léčivých látek v nanovláknenech. **Dizertační práce se zabývá aktuální a žádanou problematikou, což potvrzují i autorovy dosažené experimentální publikace ve velmi kvalitním impaktovém časopise.** Práce má 164 stran.

Teoretická část čerpá z 349 citací z posledních let a je rozdělena na kapitoly potřebné pro splnění cíle teoretické části i pro úspěšné vedení experimentální práce. Skládá se z částí pojednávající o nanovláknenech, sublingválním podání léčiv, dále se věnuje studovaným léčivům, disoluci léčiv, biofarmaceutickému klasifikačním systému a vybraným polymerům. **Teoretická část je napsaná na vysoké úrovni. Je napsána logicky, přehledně a pochopitelně. Je vhodně doplněna tabulkami, ve kterých jsou shrnuty nízko a vysokomolekulární aktivní látky i buněčné a virové organismy zapracované do nanovláknenných membrán.** K teoretické části mám následující připomínky a otázky:

- V práci chybí řada odkazů na obrázky a tabulky (např. obr. 3, 10, 21, 22, 35, tab. 4), což následně ztěžuje orientaci zejména pak v experimentální části.
- Píšete, že nanovláknena mají potenciál pro využití v oblasti chemických senzorů. Náplň detekčních trubiček pro detekci organofosfátových sloučenin tvoří často pelety. Jaký postup by jste navrhl pro zapracování nanovláken do pelet?
- Píšete, že k testování permeace látek orální mukózou *in vitro* se využívá zvířecích sublingválních nebo bukálních tkání, což sebou jistě nese i řadu problémů. Jak a z čeho by jste navrhl umělou bukální (sublingvální) membránu, aby co nejdříve postihovala přestup přes skutečnou lidskou orální mukózu?

V rámci experimentu se připravily nanovláknenné membrány s obsahem léčiv vytvořených velkoprodukční technologií elektrospinningu z vybraných polymerů. U připravených membrán se prováděla morfologická charakterizace skenovací elektronovou mikroskopií, fyzikální stav

inkorporovaných léčiv i nosných polymerů byl studován využitím termální analýzy vzorků pomocí diferenční skenovací kalorimetrie, sledovalo se *in vitro* uvolňování a permeace léčiv a *in vivo* biodostupnost. Jako modelové léčivo v experimentu sloužil kofein, do nanomembrán pro sublingvální podání se zapracovával sumatriptan a naproxen. S nabumetonem a diosminem se pracovalo v rámci přípravy perorálního podání nanomembrán pro zlepšení disoluce špatně rozpustných léčiv. Provedla se řada experimentálních pokusů s logickou posloupností vedoucí k cíli práce. **Uvedené cíle práce se podařily splnit.**

K experimentální části mám následující připomínky a otázky:

- Proč probíhala liberace z nanovláknenných membrán za teploty 36,5 °C a ne 37 °C?
- Co na obr. 11 ukazuje na úspěšnou inkorporaci diosminu do struktury nanovláken, bez výskytu krystalů léčiva na povrchu vláken nebo vmezeřených mezi nanovláknny membrán, když na obr. jsou ilustrační snímky s naproxenem a sumatriptanem? Bylo by vhodné uvedení i ilustračního snímku po zapracování diosminu.
- Z čeho z tabulky 6 můžete konstatovat, že ve většině případů s rostoucím podílem léčiva v polymeru rostl i průměr tvořených vláken? Např. je uvedeno: PAA + kofein 5, 10, 20 a 30 % = 305, 285, 289 a 377 nm nebo PVA + SUS 5 a 20 % = 280 a 185 nm. Vidím v tabulce jen jedinou takovou závislost a to u PVA + kofein 5 a 10 %.
- Byly při disolučních testech dodrženy sink podmínky?
- Proč se jako disoluční média použily pufrы o pH 7,4 a 7,8, když se uvádí, že pH v ústech bývá v rozmezí 5,5 – 7 a pro napodobení pH střev se standardně pracuje s pH 6,8?

Součástí dizertační práce jsou formou přílohy uvedeny publikační výstupy autora, dva experimentální články v kvalitním impaktovaném časopise a dva postery.

**Celkově hodnotím předloženou práci Mgr. Petra Vrbaty pozitivně. Autor prokázal teoretické znalosti sledované problematiky, schopnost diskuze s výsledky uvedenými v odborné literatuře, plánovat experimenty, vhodně vyhodnotit získané výsledky a vyvodit logické závěry. Výsledky dizertační práce přináší nové poznatky v problematice přípravy a charakterizace nanovláknenných membrán jako nosičů léčiv. Získané výsledky jsou přínosem pro obor farmaceutická technologie, pro další rozvoj vědy a techniky i pro aplikaci ve farmaceutickém průmyslu. Z uvedených důvodů doporučuji předloženou dizertační práci k obhajobě, která je nezbytnou podmínkou pro získání vědecké hodnosti Ph.D.**

V Brně 25.5.2015

Doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta,

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého třída 1