

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název: **Implantabilní biodegradabilní oligoesterové systémy s kyselinou listovou**

Autor: **Mgr. Tomáš Klein**

Předložená disertační práce se zabývá aktuální problematikou biodegradabilních polymerních systémů, jejich formulací a liberací modelové léčivé látky z připravených oligoesterových nosičů.

Cíl práce je popsán jasně a přehledně. Autor se zaměřil na zkoumání reologických vlastností soustavy polymer-plastifikátor a vyhledání vhodných struktur biologicky odbouratelných nosičů, testování těchto oligoesterových matic s ohledem na jejich vlastnosti a schopnost uvolňovat modelové léčivo, v tomto případě kyselinu listovou.

Disertační práce obsahuje 175 stran textu a je rozdělena do 10 částí. Teoretická část popisuje obecně mechanismus a průběh degradace polymeru, biodegradabilní polyestery (polymery a kopolymery kyseliny mléčné, polyestery z bifunkčních monomerů, jejich využití pro schopnost biodegradace a lokálního přívodu léčivé látky s využitím u nádorových onemocnění.). V této souvislosti autor popisuje úlohu kyseliny listové v metabolismu buněk a principy endocytózy při průniku filutů a jejich konjugátů do buněk, ukazuje příklady jejich depozice do tkání s nádorovými buňkami.

Experimentální část popisuje použité přístroje a chemikálie, oligoesterové nosiče, jejich složení, charakteristiky a model léčivé látky – mikronizovanou kyselinu listovou. Přehledně popisuje přípravu vzorků pro jednotlivá stanovení jejich vlastností a pro testování liberace.

V další části jsou přehledně prezentovány výsledky formou tabulek a grafů rozdělených do částí týkajících se reologických vlastností, bobtnání a eroze matic a liberace kyseliny listové z filmů a matic.

Diskuzi autor zaměřuje stručně na vlastní metodiku práce, obšírněji diskutuje o viskozitě plastifikovaných nosičů a bobtnání polymerů, komentuje jejich erozi při degradačním procesu. Podrobněji se zabývá problematikou liberace kyseliny listové z filmů a plastifikovaných a zesíťovaných matic.

Diskutované výsledky jsou formulovány v závěrech, které tvoří další části disertace. Autor se vyjadřuje k viskozitě, erozi, bobtnání systémů a k liberaci kyseliny listové. Ze závěrečného souhrnu je zřejmé, že cíle práce byly jednoznačně splněny.

Text disertační práce je doplněn úplným seznamem v textu použitých zkratk a přehledem literatury obsahujícím 227 literárních citací. Následuje seznam publikací autora v domácích i zahraničních časopisech a ve sbornících přednášek a posterů vydávaných doma i v zahraničí.

Předložený spis disertační práce hodnotím jako velmi zdařilý, teoretická i praktická část obsahuje mnoho cenných vědeckých informací z oblasti řešené problematiky a jistě bude i zdrojem informací při dalším výzkumu těchto biodegradabilních polymerů v systémech s prodlouženým uvolňováním léčiv.

K autorovi disertační práce mám tyto otázky:

1. V případě liberace kyseliny listové z oligomerních matric (tab. 98, obr. 47) vykazovaly vzorky 7A-150-6 a 7B-150-6 liberaci s rozdílem hodnot téměř 50 %, i když byly připraveny za stejných podmínek a ve stejném složení. Je možné tyto obě hodnoty zprůměrnovat?
2. Jaké jsou způsoby parenterální aplikace studovaných systémů in vivo injekční jehlou a za jakých dalších podmínek? Počítá se i s použitím jiné než injekční implantační techniky?
3. Průběh bobtnání nebyl v jednoznačném vztahu k průběhu eroze, která probíhala kontinuálně, bobtnání nikoliv. Jsou známy nějaké rozdíly v chování mezi větvenými a lineárními polymery právě z hlediska bobtnání a eroze?
4. Polyethyleniminy přidávané do nosiče způsobují síťovací efekt, což vedlo k prodloužení uvolňování kyseliny listové. Mohl by autor blížeji vysvětlit mechanismus působení polyethyleniminů ve studovaných matricích a případné možnosti využití kompozic s polyethyleniminy?

Závěr:

Předloženou disertační práci hodnotím jako přínosnou pro oblast nových lékových forem s prodlouženým uvolňováním léčiv. Mgr. Tomáš Klein prokázal na základě stanovených cílů schopnost samostatně řešit vědecké problémy, pracovat s odbornou literaturou, poznatky aplikovat do experimentální práce a formulovat závěry pro další výzkumnou činnost ve vědním oboru farmaceutická technologie. Předložený spis jednoznačně splňuje z hlediska všech kritérií požadavky kladené na práce tohoto typu. Doporučuji proto, aby Mgr. Tomášovi Kleinovi byl po úspěšné obhajobě udělen titul Ph.D.



doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.
vedoucí katedry farmaceutické technologie
a kontroly léčiv IPVZ Praha

V Praze, 29.11.2007