

*Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Vědecké oddělení  
Heyrovského 1203  
500 05 Hradec Králové*

## OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

### **Formulace nanočásticových systémů s protimikrobním působením**

**Disertant: Mgr. Eva Valentová**

Školitel: Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.

Studijní program: Farmacie

Studijní obor: Farmaceutická technologie

Zpracovala: Doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta  
Ústav technologie léků, Palackého 1/3, 612 42 Brno

#### ***Úvod***

Předložený spis má celkový rozsah 198 stránek. Je zaměřen hlavně na prezentaci experimentálně zjištěných výsledků. Teoretická část je velmi stručná (20 stránek), zahrnuje jen základní fakta vztahující se k problematice tématu práce. Dokumentace výsledku experimentu zahrnuje 115 tabulek a 191 obrázků. Seznam literatury obsahuje 140 literárních zdrojů. Součástí práce je též seznam vědeckých publikací disertantky, z nichž jedna představuje článek v impaktovaném časopise.

#### ***Aktualita řešené problematiky***

Autorkou a školitelem bylo zvoleno aktuální téma. Nanočástice se již uplatňují v různých oblastech lidské činnosti. Další jejich výzkum je však důležitý, obzvlášť s ohledem na použití v medicíně a farmacii, kde jejich uplatnění je zatím minimální. Práce řeší mimo jiné významný problém stabilizace nanočásticových systémů.

#### ***Cíl disertační práce***

Cílů disertační práce je několik, jsou uvedeny na straně 19. Základním cílem bylo příprava a stabilizace polymerních nanočástic. Podle mně nepatří do formulace cílů uvádět, co se již během experimentu provádělo (body 3 a 5, částečně i 4).

### ***Zvolené metody práce***

Metody použité v experimentální práci jsou adekvátní zvoleným cílům. Disertantka při řešení složité problematiky musela zvládnout jak metody farmaceutické technologie, tak instrumentální analýzy.

### ***Výsledky práce***

Disertantka získala velké množství zajímavých výsledků. Připravila nanočástice vyhovujících vlastností a vypracovala metodu stabilizace nanočástic zabudováním do manitolových mikročástic.

### ***Přednosti disertační práce***

Disertantka zvládla experiment v širokém rozsahu. Zvolené metodické přístupy a získané výsledky by mohly sloužit pro případné navazující studie.

### ***Nedostatky disertační práce***

V práci je řada nejasností a chyb. Některé z nich jsou formálního rázu, vyskytující se běžně v podobných pracích (překlepy, nepřesná stylistická vyjádření apod.). Bohužel, je poměrně dost docela podstatných nedostatků, považují však za možné o nich diskutovat, vysvětlit je, doplnit a obhájit.

#### **Formální nedostatky:**

- práce je poměrně nedbale zpracována po stránce grafické, působí neupraveným dojmem
  - není dodržován jednotný formát písma, vyskytují se různé velikosti a druhy písma v textu, tabulkách a obrázcích (např. obr. 1, obr. na str. 108-109 aj.),
  - v některých obrázcích se nevhodně překrývají sloupce a text (obr. 68, 70, 73, 76, 77 aj.); nevhodně zvolená měřítko, popř. typ grafu (obr. 71-80, 189-191),
  - obr. 13 je černobílý, přesto v názvu obrázku a v textu na str. 46 se uvádějí barvy,
  - patrně z důvodu původně barevného obr. 169 (str. 166) nelze poznat co je co,
  - na fotografii by bylo vhodné dát měřítko,
- v textu práce se
  - nerozlišuje mezi pomlčkou (–) a mezeríkem (-), též se většinou nedodržuje pravidlo, že se před a za pomlčkou píše mezera, kdežto v případě mezeríku nikoliv,
  - nerozlišuje mezi číselným vyjádřením procenta (pět procent – 5 %) a procentní (pětiprocentní – 5%),
  - většinou nepíše mezera mezi číslicí a symbolem (5 g, 7 °C, 100 ml atd.),
  - místo běžně přijatého symbolu ± používá nesprávně +/-
- v práci se vyskytuje řada předem nevysvětlených a do seznamu zkratk na str. 14 nezahrnutých zkratk (např. BSA, PEI-PEO, RPMI) a další,
- často je text psán příliš heslovitě; slova se zkracují libovolně a nevhodně (nč., pot.),

- v českém textu by neměla zůstat nepřeložená angličtina (str. 23 – solid lipid nanoparticles), stejně tak obrázky by měly být v češtině nebo alespoň v jednom jazyce (obr. 6 a 7 na str. 36-37),
- tabulka 3 na str. 54 se shoduje s tabulkou 43 na str. 104,
- v seznamu použitých přístrojů u některých chybí výrobce,
- v seznamu chemikálií a pomůcek (lepší by bylo dát je zvlášť) chybí celá řada v experimentu použitých látek, např. jiné poloxamery než poloxamer 407, chitosan, beta-glukan, hydrolyzát želatiny, NaOH, trolamin; polysorbát je seznamu uveden 2x, přitom na str. 43 není napsáno, o jaký polysorbát se jedná,
- Litesse je firemní název látky, měl by se uvést i chemický název,
- není jasno, k čemu se vztahuje předposlední odstavec na str. 45,
- není jasno, proč vzorky pod tabulkou 2 na str. 48-49 nejsou zahrnuty do tabulky,
- tabulky většinou jsou příliš stručné, často jsou v záhlaví jen zkratky, které nejsou vždy běžně známé (tab. 2 na str. 48, tabulky 5 a 6 na str. 58-59 a další); názvy tabulek a grafů jsou občas tak stručné až jsou nesprávné (např. tabulky a grafy kapitoly 4.9),
- k seznamu literatury
  - zdroje by bylo vhodné uvádět podle platné ČN anebo alespoň uspořádat stejným způsobem (např. názvy časopisů celé nebo zkrácené, interpunkční znaménka apod.),
  - zdroje 65, 94, 98, 103,106,107, 114, 115 neobsahují název článku,
  - zdroje 124, 126 a 131 (!), 125 a 127 jsou totožné.

#### Podstatnější nedostatky:

- teoretická část je až příliš stručná, občas proto stěží pochopitelná, omezuje se na konstatování faktů bez toho, že by směřovala k otázkám, které se budou během experimentu řešit; kapitoly jsou co do rozsahu nevyvážené, např. přípravě nanočástic (různým metodám) je věnováno jen necelé dvě a půl stránky, kdežto samotné metodě sprejového sušení přes čtyři,
- teoretická část se zakládá na poměrně malém množství (pro takové téma) zdrojů, některé kapitoly se zakládají na jen na pár zdrojích, např. kapitola „Průběh sprejového sušení“ na str. 38-41 na dvou zdrojích, přitom jeden z nich je z roku 1988,
- metodika práce není dost vystiženě popsána, bez přečtení celé práce není jasné, proč a jak se v jednotlivých etapách postupovalo, není zdůvodněno použití jednotlivých pomocných látek, např. při čtení jen samotné metodiky nelze pochopit, jak mezi sebou souvisí texty na str. 55 a 56 (uváděné hodnoty se vzájemně odporují),
- kapitola Výsledky a diskuze představuje de facto jen výsledky s občasným stručným komentářem, přitom některé komentáře jen více slovy opakují název tabulky (str. 104-108, 110-115), místy se uvádí postup práce, který by správně měl patřit do metodiky (str. 122-127, 145, 147, 149, 156),
- při prezentaci výsledků se nedoporučuje, dokonce se nepřipouští duplicitní dokumentace tabulkami i grafy, jak je to prakticky v celé práci, např. na str. 61-97 a dalších, namátkou obr. 22 a tab. 8, tab. 59 a obr. 86, tab. 62 a obr. 91 (tam navíc

nesouhlasí koncentrace – 0,02 % nebo 0,015 %?); správnější by bylo uvádět výsledky v tabulkách a souhrnné grafy použít k ilustraci zjištěných vlivů,

- diskuze jako taková v kapitole Výsledky a diskuze není, určitým způsobem se o diskuzi disertantka pokouší v kapitole Závěr, avšak zde pak postrádám konkrétní a stručný závěr.

#### Otázky k diskuzi:

- k teoretické části
  - jak se hodnotí jakost nano- a mikročastic, jaké další metody kromě uvedených lze použít?
  - existují další metody pro enkapsulaci nanočastic do mikročastic kromě sprejového sušení? Jaké výhody a nevýhody poskytují?
- k experimentální části
  - k přípravě nano- a mikročastic se použila řada pomocných látek různého původu a vlastností, co sloužilo jako kritérium pro výběr těchto látek?
  - co představuje terbinafin a proč byl vybrán jako léčivo do nanočastic?
  - při jakém zvětšení probíhalo měření velikosti mikročastic (40x)?
  - kapitola na str. 60-69 se jmenuje „Sušení z vodného roztoku manitolu v závislosti na teplotě sušení a výkonu čerpadla“, vliv výkonu čerpadla se však nekomentuje; jaký ten vliv byl?
  - ve výše zmíněné kapitole se nejlepších výsledků dosáhlo s 5% manitolem, při výkonu čerpadla 10 % a teplotě na vstupu 110 °C; proč se pak v následující kapitole (str. 75-81) při zkoumání vlivu koncentrace použil výkon čerpadla 5%?
  - co znamená měřítko 500:1 na fotografiích na str. 82-83?
  - jaký byl rozdíl v přípravě mikročastic sprejovým sušením bez nanočastic a s nimi a proč?
  - co představuje polydisperzita, jak se hodnotí, k čemu slouží a proč se nestanovila i v případě mikročastic?
  - prosím o uvedení stručného a konkrétního závěru, jaké jsou hlavní výsledky práce.

## **ZÁVĚR**

Mgr. Eva Valentová vypracovala zajímavou práci se spoustou výsledků, splnila cíl práce předložený školitelem a školícím pracovištěm. Prokázala schopnost práce s odbornou literaturou i schopnost experimentálně bádát. Dosažené výsledky byly publikovány ve vědeckém tisku (vč. IF). Právě kvůli velkému rozsahu experimentu se i přes řadu výše uvedených připomínek domnívám, že by měla disertantka dostat možnost obhájit svou práci před odbornou komisí, proto doporučuji, aby byla předložená disertační práce Mgr. Evy Valentové přijata k obhajobě.

.....  
Doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.

V Brně, 26. září 2011