

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv

Disertantka: Ing. Denisa Stránská

Školitel: Doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.

Vědní obor: farmaceutická technologie

Zpracoval: Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

ÚVOD

Předložený spis má celkový rozsah 125 stran, obsahuje 7 tabulek a 45 obrázků. Je uvedeno 128 citací literárních zdrojů, převážně v teoretické části spisu. Spis obsahuje kopie dvou sdělení publikovaných v odborných periodících s vysokým impakt faktorem, informaci o dalším příspěvku přijatém do tisku, dále citace dalších sedmi odborných sdělení disertantky a o účasti na patentu chráněném v ČR a v USA v roli jednoho z původců. Připojeno je celkem 12 příloh.

AKTUÁLNOST ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY

Ing. Denisa Stránská si ve spolupráci se školitelem na katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové stanovila pracovně i z hlediska invence velmi náročný cíl, který spočíval ve zvládnutí jednotlivých validačních kroků vedoucích k výrobě nanovláknenného produktu dotovaného aktivní farmaceutickou látkou aplikovatelnou sublinguálně a testovanou nejen v podmínkách *in vitro* ale také v podmínkách správné klinické praxe na souboru zdravých dobrovolníků. V této souvislosti je nutno zdůraznit, že podle dostupných informací produkt založený na struktuře nanovláken aplikovatelný na sublinguální mukózu za účelem resorpce do systémového oběhu dosud neexistuje.

CÍL ŘEŠENÉ PRÁCE

Cíl prezentované disertační práce je formulován v pěti bodech předloženého spisu na s. 57. V nich je jasně a srozumitelně vyjádřeno, čeho měla disertantka v rámci svých experimentů dosáhnout. Pro vymezení podmínek experimentů se odkazuje na možnost využití některých poznatků vyplývajících ze spoluautorství dříve přijatého US patentu a na záměr využít rizatriptan a případně jeho sůl s kyselinou benzoovou k inkorporaci do polymerní nanovláknenné matrice připravené technologií elektrospiningu. Optimalizovaný postup přípravy bylo záměrem následně podrobit vybraným validačním zkouškám a po vyřešení jednotlivých kroků vyrobit funkční produkt pro klinické testování biodostupnosti aktivní látky a závěrem kvalifikovaně výsledky klinické srovnávací studie vyhodnotit.

ZVOLENÉ METODY PRÁCE

Metody experimentálních prací jsou adekvátní zadaným nebo zvoleným cílům. Disertantka využila svoje zkušenosti, zručnost při práci v laboratoři, schopnost řídit kolektiv spolupracovníků i informace získané studiem literárních pramenů. Předložená práce se vyznačuje pestrostí metod a metodik. Pro jejich zvládnutí si musela autorka předložené práce osvojit teoretické základy měření a prezentace různých parametrů a v dostatečné šíři se seznámit s možnostmi přístrojové techniky, především s náročnou obsluhou zařízení Nanospider™ podle specifikací výrobce a požadavků SVP. Validací postupy byly realizovány

při výrobě roztoků polymerů, při výrobě nanovláknenné vrstvy, při stanovení obsahu API a konečně také při prokázání vhodnosti baterie zkoušek majících souvislost se zkouškou disoluce. Po realizaci všech výše uvedených studií byly vyrobeny optimalizovaným postupem v souladu s požadavky na správnou výrobní praxi kvalitní vzorky s prokázanou a dokumentovanou strukturou vyhovující pro studie biodostupnosti. Stanovení nečistot pocházejících z rozkladných reakcí a stabilitní studie v časových intervalech podle plánu s příslušnými limity kritérií přijatelnosti zorganizovala disertantka ve spolupráci s firmou Quinta-Analytica Praha, mikrobiální nezávadnost produktů byla prokázána v laboratoři VÚAB v Roztokách u Prahy. Následovaly náročné testy k propuštění přípravků, které byly úspěšné, a proto mohly být uvolněny kvalifikovanou osobou pro klinické hodnocení. Po úspěšné realizaci bioekvivalenční studie byla klinická část studie provedena na specializovaném kardiologickém pracovišti v Tbilisi (Gruzie) na souboru 12 dobrovolníků. Bylo jednoznačně prokázáno, že testovaný nanovláknenný produkt měl ve srovnání s komerčně dostupným přípravkem v lékové formě tablet příznivější farmakokinetické parametry.

VÝSLEDKY PRÁCE

Předložený spis dokumentuje typickou vývojovou práci směřující racionální cestou k aplikaci ve výrobní praxi. Takový přístup je umocněn významným inovačním obsahem nově vyvinutého nanovláknenného produktu s transmukosálním přestupem farmaceuticky aktivní látky do systémového oběhu, který byl vyrobený bezjehlovým elektrospiningem na zařízení originálního typu.

PŘEDNOSTI PRÁCE

Za hlavní výsledky považuje oponent získání autentických poznatků týkajících se přípravy, výroby a testování produktu nového typu. Předložený spis obsahuje kvalitní teoretickou část pojednávající o metodách tvorby nanovláken graduující v popisu originálního zařízení Nanospider™. Dále je v teoretické části uvedena kapitola o výzkumných aktivitách řešících medicínální aplikace nanovláknenných produktů pro transmukosální podání. Do této části práce autorka zařadila také některé nezbytné informace o použité léčivé látce, kterou bylo

antimigrenikum rizatriptan benzoát. V práci je referováno o široké škále použitých přístrojových metod a metodik laboratorní práce. Z hlediska provedení experimentů nebyly nalezeny nedostatky. Výsledky jsou zpracovány na velmi dobré grafické úrovni a až na výjimky jsou prezentovány jednoznačně, jasně a srozumitelně.

NEDOSTATKY PRÁCE

Drobných formálních nedostatků včetně neopravených překlepů bylo nalezeno velmi málo.

Poněkud nezvyklé vyjádření je na s. 40 týkající se strukturálních parametrů nanovláken - „rozložení léčiva mezi řetězci polymeru a vnitřním prostorem nanovláknů“.

Na s. 48/51 jsou uvedeny tabulky, které se týkají filmů, nikoliv vláken, chybí alespoň stručné zhodnocení tabelárních údajů.

OTF má v tabulce 1 na s. 48 význam „orální transmukosální filmy“ a stejná zkratka v následující tabulce 2 na s. 49 má význam „orální tenké filmy“.

Pravděpodobně z důvodu utajení know-how nejsou uvedeny některé detaily o použitých polymerech, jejich koncentraci ve směsi a případných interakcích.

V seznamu prací na s. 97 chybí na základě nesystematického krácení počtu spoluautorů jméno disertantky, což je nezvyklé a k její škodě.

ODBORNÉ A DOPLŇUJÍCÍ DISKUSNÍ PŘIPOMÍNKY A DOTAZY

Co je elektrické pole v jakých jednotkách se jeho hodnota vyjadřuje (termín je na s. 40).

Jakým způsobem se provádí aplikace orálních tenkých filmů a orálně rozpustných filmů.

Na s. 51 jsou uvedeny ftaláty a ricinový olej jako plastifikátory, existují doklady o jejich používání v současné době kromě celacefatu?

Mezi polyethylenglykoly a polyethylenoxidy není rozdíl pouze v molekulové hmotnosti, jak je uvedeno na s. 54.

Je možné, že chybí z objektivních příčin zdůvodnění volby a využití kombinace 3 polymerů tvořících ve směsi matrix nanovláken, jednotlivé polymery a některé informace o nich jsou uvedené izolovaně na s. 54.

Ve spisu nebyla nalezena informace, zda byla provedena studie dlouhodobé stability fyzikálního stavu API v nanovlákních a její případné interakce s polymery především z důvodu krystalizace, pokud byla prokázána jako bezpředmětná, chybí konstatování důvodu.

Existují v časopisecké literatuře studie biodostupnosti srovnávající sublinguální nanovlákní a bukalní spreje ?

Odpovídají vyvinuté produkty definici nanovláken při jejich průměru v průřezu 100 až 300 nm?

Co je třeba učinit pro zahájení registračního řízení ?

ZÁVĚR

Ing. Denisa Stránská vypracovala přehlednou kvalifikační práci. Její podstata je v experimentu, který se vyznačuje značnou metodickou šíří. Přípravek nového typu by mohl mít stejné nebo vyšší kvalitativní parametry než obdobné produkty založené na struktuře sublinguálních filmů vyvíjené jinými firmami. Disertantka splnila cíl předložený školitelem a školícím pracovištěm, prokázala schopnost práce s odbornou literaturou, schopnost využívat poznatky získané z literárních podkladů, experimentálně je ověřovat a rozvíjet, výsledky experimentů věcně vyhodnotit a vyvodit z nich závěry. Splnila tak podmínky kladené na disertační práci na Univerzitě Karlově.

Na základě výše uvedeného doporučuji, aby byla předložená disertační práce Ing. Denisy Stránské přijata k obhajobě.

.....
Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.

V Hradci Králové, 21. srpna 2018