

## OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv

Autorka: Ing. Denisa Stránská

Školitel: Doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.

Vědní obor: farmaceutická technologie

Zpracoval: Doc. Ing. Vladimír Mařha, DrSc.

Gemni PharmChem České Budějovice a.s.

Předložená disertační práce se zabývá možností využití nanovláknových membrán jako nosičů léčiv pro systémovou aplikaci nízkomolekulárního léčiva sublingvální cestou podání.

Práce má formální členění odpovídající disertační práci s celkovým rozsahem 125 stran, 7 tabulkami a 45 obrázky. Literární přehled obsahuje 128 citací odborné literatury. Literární přehled je doplněn o údaje odkazujícími na vlastní publikační aktivity autorky, 8 vědeckých sdělení a dva patenty. Práce dále obsahuje 12 příloh včetně dvou kopií původních vědeckých prací publikovaných v prestižním časopise s vysokým impakt faktorem. Literární přehled je velmi obsáhlý a tvoří téměř třetinu předložené práce.

Cíle práce jsou jasně definovány a přehledně shrnuty v pěti bodech na straně 57. Jedná se o návrh nanovláknové matrice vhodné pro transmukosální aplikaci léčiva, návrh postupu inkorporace léčiva do polymerní matrice, výrobu léčiva pomocí elektrospinningu, validaci procesu a výrobu finálního přípravku pro pilotní klinickou studii biodostupnosti léčiva z polymerní matrice.

Použité metody jsou přehledně popsány v kapitole Materiál a metodika. Lze jednoznačně konstatovat, že použité metody jsou zcela relevantní a umožňují charakterizovat jak výsledný produkt, tak jednotlivé kroky jeho přípravy a hodnocení.

Dosažené výsledky jsou přehledně shrnuty v kapitole Výsledky a diskuze. Z výsledků je patrné, že stanovené cíle práce byly naplněny. Byl vyroben finální preparát inkorporovaný do polymerní matrice, stanoveny podmínky pro hodnocení, propouštění a validaci procesu výroby technologického zařízení.

Přínosy práce jsou přehledně shrnuty v kapitole Závěry.

Na práci je nutno nahlížet ze dvou pohledů:

- a) Experimentálně. Autorka jednoznačně prokázala, že lze vyrobit stabilní lékovou formu na bázi nanovláknové polymerní matrice pouhým přimícháním účinné látky do roztoků polymerů. Tento postup lze validovat a je tudíž možné jej navrhnout jako inovativní řešení výroby finální lékové formy. K této části práce nemám žádné připomínky a konstatuji, že ji autorka zvládla nadevší pochybnost, navíc prokázala originalitu práce přijetím výsledků ve formě originálního sdělení do prestižního časopisu.
  
- b) Z praktického hlediska. Vzhledem k tomu, že se jedná o zcela originální, dosud nepoužitý způsob použitý k výrobě komerčního preparátu, je jeho použití spojeno s požadavky na návrh a vývoj nových výrobních a analytických postupů a metod, jejich porovnání, ověření, validaci a uznání registračními autoritami. K této části práce mám několik dotazů:
  1. Byla testovaná léková forma vyrobena v podmínkách SVP?
  2. Jak byly porovnávány použité analytické metody s existujícími monografickými metodami a na základě čeho byly nové metody navrženy? Mám na mysli zejména HPLC metody a disoluční metodu. Proč nebyla použita monografická (Pharmacopeial Forum, 2010) HPLC metoda pro nečistoty účinné látky včetně hodnocení nečistot? Má použitá metoda nějaké výrazné přednosti proti stávající monografické metodě? Prosím, uveďte jaké? Na základě čeho byly stanoveny parametry pro nečistoty ve specifikaci produktu, str. 100? V práci chybí analytické výsledky API? Prosím, uveďte, zda a jak byla API propouštěna pro potřeby výroby validačních šarží a zejména biošarže.

3. Na základě čeho byly navrženy parametry použité disoluční metody, str. 63? Jedná se o stanovení solubility účinné látky, nebo o disoluci? V případě disoluce pak asi není zcela běžné používat 600 otáček/min., prosím o vysvětlení.
4. Byla provedena srovnávací disoluce podle navržené metody FDA (Apparatus II, 50 rpm, deaerated water, 900 ml, 5,10,15 30 min) před podáním dobrovolníkům?
5. FDA vyžaduje pro stanovení biodostupnosti podání jak nalačno, tak po podání schválené stravy. Prosím, uveďte, proč byla testována pouze jedna skupina dobrovolníků?
6. Prosím o upřesnění pojmu „krátkodobé podání“ léčiva na str. 78. Jaké fázi klinického hodnocení odpovídá výše použitý termín? Jaké fázi klinického hodnocení odpovídala provedená klinická studie? Jak byla schválen protokol?
7. Jak byla připravena biošarže? Jako jedna z validačních šarží? Jaká byla velikost šarže a proč?
8. Kolik bylo vyrobeno experimentálních, případně poloprovozních, šarží před výrobou validačních šarží? Na základě čeho byly navrženy parametry validace? Byly po přijetí korektivního patření str. 71 vyrobeny tři nové validační šarže?
9. Stresové podmínky uvedené na str. 73 se týkají pouze vývoje HPLC metody. Prosím, jaké stresové podmínky byly použity při vývoji preparátu? Jak byly konstruovány binární studie? Existuje dokumentace o přijatelnosti kombinace použitých biopolymerů pro výrobu nosiče léčiva?
10. SEM fotografie na str. jsou ilustrativní, ale zcela jistě z nich není patrné, že by se jednalo o snímky aktivní vrstvy. Máte, prosím, metodu, která by to jednoznačně prokázala?
11. Máte, prosím, vysvětlení, proč prokazujete ve finálním produktu metabolity, str. 75, a ne nečistoty? Můžete, prosím definovat rozdíl mezi metabolitem a nečistotou?

Závěrem lze konstatovat, předložená disertační práce přináší nové poznatky pro studium využití nanovláknových membrán jako nosičů léčiv. Autorka prokázala velmi dobrou znalost teoretických základů i laboratorních metod a jejich aplikace

při vývoji a testování originální lékové formy. O kvalitě experimentálních výsledků autorky jednoznačně hovoří její dosavadní publikační činnost. Výše uvedené připomínky je třeba chápat jako námět do diskuze, které v žádném případě nesnižují invenci a kvalitu předložené práce, ale spíše mají poukázat na náročnost procesu převodu úspěšně zvládnutého experimentu směrem ke klinické praxi.

Stanovené cíle disertační práce byly jednoznačně naplněny, práci doporučuji k obhajobě a po jejím úspěšném obhájení doporučuji udělit Ing. Denise Stránské titul „*doktor*“.



.....

Doc. Ing. Vladimír Mařha, DrSc.

V Českých Budějovicích 18. září 2018