

Oponentský posudek disertační práce

Název: IMPLANTABILNÍ BIODEGRADABILNÍ OLIGOESTEROVÉ SYSTÉMY S KYSELINOU LISTOVOU

Autor: Mgr. Tomáš Klein

Předložená disertační práce byla vypracována na katedře, která se již dlouhou dobu na vysoké úrovni zabývá studiem formulace moderních lékových forem. Předmětem této práce bylo řešení problematiky tvorby biodegradabilních injektabilních reotropních matric, založených na větvených polyesterech kyseliny mléčné, glykolové a mannitolu, v nichž byla jako modelové léčivo použita kyselina listová.

Studie tohoto typu mají pro farmaceuticko-technologickou praxi obrovský význam, neboť přinášejí tomuto oboru nové možnosti z hlediska zlepšení terapeutických vlastností příslušné lékové formy.

Cíl práce je rozdělen do dvou oblastí:

- a) Testování reologických vlastností soustavy polymer-plastifikátor z hlediska vlivu teploty, typu plastifikátoru a jeho koncentrace
- b) Vyhledávání vhodných struktur biodegradabilních nosičů a formulace vhodných soustav s optimální kinetikou liberace léčiva.

V literární části autor uvádí velmi podrobnou studii současného stavu problematiky, práce obsahuje 227 citací převážně z posledních 5 let. Tato studie se týká jak vlastností různých typů polymerních matric pro nové lékové formy, tak i mechanismů uvolňování léčiva z matrice a mechanismů její degradace. Důkladnou analýzu pak věnuje biodegradabilním polyesterům, které představují širokou skupinu zahrnující látky typu nestálých biomedicínských matric až po tepelně odolné materiály. Tyto soustavy našly uplatnění nejenom ve farmacii, ale například i v řadě technických oborů, jako je výroba rozložitelných obalů, jednorázových předmětů a dalších aplikací, které šetří životní prostředí.

Autor se dále podrobně věnuje vlastnostem polymerů různých hydroxykyselin, případně větvených struktur odvozených od mannitolu, a dále polyesterů z bifunkčních monoesterů a blokových biodegradabilních polymerů.

Zajímavá je část, která se týká možnosti povrchových modifikací nejnovějších lékových forem – mikročástic a nanočástic pro přípravu systémů s cílenou distribucí a část o vlastnostech implantátů tvořených *in situ*, u nichž jsou, pro správnou volbu složení, důležité jak fyzikální a reologické vlastnosti (teplota skelného přechodu, viskozita při různých teplotách a další), ale i rychlost liberace léčiva z lékové formy a rychlost její degradace.

Vlastní značně rozsáhlá experimentální část zahrnuje řadu oblastí,

v první autor popisuje přípravu oligomerních vrstev a matic z polymeru 75 (kopolymer kyseliny mléčné, glykolové a mannitolu) s různými plastifikátory a studuje vliv typu plastifikátoru, jeho koncentrace a teploty soustavy na viskozitu a další reologické vlastnosti, které byly měřeny na kooperujícím pracovišti. Výsledky této části jsou shrnuty v grafech 10-15 a tabulkách 13-74.

Další grafy, 16-28 a tabulky 75-87 obsahují data bobtnání a eroze oligomerních matic v závislosti na typu plastifikátoru a velikosti matrice.

V další části autor prezentuje data, týkající se liberace modelového léčiva z oligomerních filmů – tvořených oligomerem 73, případně jeho směsí s oligomerem 71 (grafy 29-32 a tabulky 88-91) a liberaci léčiva z oligomerních matic tvořených oligomerem 75, různými plastifikátory a modelovým léčivem. Data jsou pro různě velké matrice uvedena v tabulkách 92-103 a grafech 33-62.

V části diskuse autor podrobně komentuje naměřená data ve vztahu k možnému použití nově vytvořených modelových lékových forem v praxi.

Studium reologických vlastností má nesporný význam především pro návrh složení tzv. implantátů *in situ*, kde například viskozita rozhoduje nejenom o aplikovatelnosti lékové formy, ale vypovídá i o kompatibilitě nosiče s plastifikátorem.

Autor dále ukázal, že viskozitní měření při různých teplotách umožňují s pomocí Arrheniova vztahu odhalit strukturální změny systému s teplotou a případně usoudit i na mechanismu liberace léčiva z dané lékové formy. Z daných teplotních závislostí viskozitního toku autor dále vypočítal termodynamické veličiny (entalpické a entropické příspěvky, tabulka 106), které charakterizují mechanismus viskózního toku.

Dále komentovaná interakce injektabilních přípravků s vnitřním prostředím je komplexní proces, charakterizovaný erozí, bobtnáním systémů s následným uvolněním léčiva z příslušné lékové formy. Dokumentace naměřených dat v této oblasti je uvedena v tabulkách 107-110 a dále podrobně komentována.

Provedení experimentů a zpracování výsledků ukazuje autorovu dobrou orientaci a získanou zkušenost ve vědecké práci. Kvalita těchto výsledků i erudice odborníků školícího pracoviště na tuto problematiku je doložena nejenom publikacemi a prezentacemi na odborných konferencích, ale i mezinárodním patentem, který se týká právě nových injektabilních reotropních matic.

Ke studii v disertační práci mám pouze několik dotazů:

1. Jaký je praktický význam prokázané platnosti Arrheniova vztahu v konkrétních podmínkách experimentu?
2. V jakých parametrech jsou výhodnější větvené alifatické polyestery než lineární?
3. Je možné vysvětlit velmi odlišné hodnoty stupně botnání matic z různých oligoesterů a jejich téměř shodný průběh eroze?

Závěr:

Předloženou disertační práci hodnotím jako velmi přínosnou nejen pro získání nových poznatků v oblasti studia vlastností nových lékových forem, ale i pro přímou aplikaci těchto metod pro možnosti návrhu jejich formulací.

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 na disertační práce. Doporučuji proto, aby Mgr. Tomáši Kleinovi byl po úspěšné obhajobě udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové, 23.11.2007



Doc.Ing. Alice Lázníčková, CSc.