



Posudek disertační práce

Mgr. Pavla Berky, FarmF UK v Hradci Králové 2019

Disertační práce **Mgr. Pavla Berky** s názvem „**Biofarmaceutické aspekty makromolekulárních nosičů pro systémovou sublingvální aplikaci léčiv**“, zpracovaná doktorandem pod vedením doc. RNDr. Pavla Doležala, CSc. na pracovišti Katedry farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové, obsahuje bez příloh 89 stran odborného textu. Ten je zaměřen na problematiku izolace slizničních membrán prasete, jejich uchování a jejich využití pro testování průniku potencionálních makromolekulárních nosičů nízkomolekulárních sublingválních léčiv.

Po formální stránce je text psán na vysoké odborné úrovni, kterou ovšem poněkud znehodnocuje poměrně mnoho jazykových prohřešků (překlepy, chybějící slova, nejasné formulace). Větší část textu (cca 48 stran) je věnována teoretické části a v ní hraje důležitou roli problematika přípravy slizničních membrán získávaných ze zvířat, zejména pak z prasete, jako vhodného živočicha s maximální podobností sliznic s lidskou sliznicí. Vedle toho je velmi podrobně rozebrána i problematika využití dextransů jako testovacích molekul pro sledování propustnosti membrán i jako reálných nosičů léčiv. Tyto dvě části jsou zpracovány velmi kvalitně a přinášejí dokonalý přehled o současném stavu problematiky. Ovšem celá teoretická část je sepsána na vysoké odborné úrovni, o čemž svědčí i přehled použité literatury čítající více než 280, ve velké většině primárních, časopiseckých zdrojů.

Základ experimentální části práce spočívá ve vývoji a testování použitelnosti nové metody přípravy a uchování sublingválních sliznic metodou tzv. „flash freezing“. Prezentované výsledky ukazují na vysoký přínos nově navržené metodiky zmrazování sliznic, kdy v kratších časových intervalech nebyl nalezen rozdíl mezi permeabilitou čerstvé a zmrazené membrány na rozdíl od klasické metody zmrazování membrán. Další zásadní a nový výsledek přináší studie využití nanovlákných systémů jako nosičů pro makromolekuly využitelných jako nosiče nízkomolekulárních léčiv. Zde byl testován jako vhodný polymerní nosič BSA. Provedené experimenty ukazují, že využití hydrofilních a rozpustných nanovláken obsahujících tento potencionální nosič léčiva výrazně zvyšuje průchod polymeru membránou oproti situaci, kdy je tento polymer pouze v roztoku. Tento výsledek má vysoký praktický význam, což se odráží i v přijetí tří WO patentových přihlášek na dané téma. Přes tyto pochvalná slova musím ale i konstatovat, že v předložené práci se vyskytují nejasnosti, které bych prosil v rámci obhajoby objasnit:

1. Na počátku Teoretické části se autor zmiňuje o klasifikaci nanomateriálů na základě jejich dimenzionality. Klasifikace je ale neúplná a i nejasná. Prosím o její doplnění a ujasnění významu jednotlivých typů dimenzionality nanomateriálů.
2. V Experimentální části je krátká zmínka o metodách stanovení fluorescenčně značených polymerů v rámci prováděných experimentů. Pro stanovení obsahu FITC-BSA byla použita metoda HPLC bez chromatografické kolony. Prosil bych o podrobnější vysvětlení experimentu a vysvětlení jeho výhod oproti standardní fluorescenční spektroskopii.
3. V rámci testování permeability různě upravených membrán byly testovány různé dextransy. Ovšem v případě klasicky zmrazených membrán nejsou uvedeny výsledky pro dextran FD70. Byly tyto experimenty provedeny a pokud ano, tak s jakými výsledky?



4. V rámci diskuze výsledků permeability testovaných membrán pro BSA uvádí autor na str. 84 v bodě 2 vlastně co? Díky výpadku části věty není jasný její smysl. Skutečně lze hovořit o rozdílu permeability BSA pro testované hodnoty pH 6,8 a 7,4 při uvážení závislostí uvedených na obrázcích označených jako Graf 7 a Graf 8?

Přes uvedené připomínky hodnotím předloženou práci jako vysoce přínosnou pro oblast výzkumu sublingválního podávání léčiv a to ze dvou hledisek – vyvinutí efektivní metody uchování biologických membrán (sliznic) a rovněž vyvinutí metody dodávání léčiva na místo aplikace za pomoci nanovláken. I na základě publikační aktivity doktoranda tedy mohu ve smyslu příslušných zákonných předpisů **doporučit přijetí předložené disertační práce Mgr. Pavla Berky k obhajobě** a po jejím úspěšném obhájení udělení titulu Ph.D.

V Olomouci, dne 6. září 2019

doc. RNDr. Libor Kvítek, CSc.
Katedra fyzikální chemie
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci