

Oponentský posudek na disertační práci

Název: „Akceleranty transdermální permeace: studie vlivu struktury na akcelerační účinek“

Autor: Mgr. Michal Novotný

Školitel: Doc. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.

Předložená disertační práce Mgr. Michala Novotného se zabývá vztahy mezi chemickou strukturou připravených potenciálních akceleračních transdermálních penetrací a jejich schopností urychlit průnik vybraných modelových léčiv přes prasečí kůži v podmínkách „*in vitro*“. Testovaly se účinky dvou odlišných skupin, a sice deriváty dikarboxylových kyselin a Transkarbam 12 a jeho analoga. Autor připravil serii derivátů kyseliny maleinové, fumarové, jantarové, (2*R*,3*R*)-vinné a *meso*-vinné. Sledoval se akcelerační efekt těchto sloučenin na prostup modelového léčiva ve Franzových difusních celách. Jednořetězcové amfifilní molekuly měly vyšší permeační aktivitu než dvouřetězcové deriváty. Nejaktivnější byl monododecylester kyseliny maleinové (v porovnání s esterem kyseliny fumarové). Byla nalezena závislost aktivity derivátů kyseliny jantarové na donorovém mediu. Konečně u diastereoizomerních sloučenin odvozených od kyselin (2*R*,3*R*)-vinné a *meso*-vinné nebyl pozorován signifikantní rozdíl v akceleračním potenciálu.

Dále byla připravena serie izomerů Transkarbamu 12 a byla zjištěna závislost aktivity těchto akceleračních na poloze esterové skupiny v molekule. Byla rovněž formulována hypotéza duálního účinku transkarbámů. Získané poznatky budou zohledňovány při syntéze nových účinnějších akceleračních transdermálních penetrací léčiv.

Disertace je sepsána přehledně, nenalezl jsem žádné formální nebo obsahové nedostatky.

Mgr. Michal Novotný je autorem nebo spoluautorem celkem pěti publikací. Tři publikace, na kterých je Mgr. Novotný prvním autorem, byly zveřejněny v renomovaných impaktovaných zahraničních časopisech [*Biorg. & Med. Chem. Let.*: IF=2.65 (2009); *Pharm. Res.*: IF=3.277 (2009); *Skin Pharmacol. and Physiology*: IF=2.117 (2009)].

Autor disertace se během své postgraduální výchovy zúčastnil aktivně pěti tuzemských a dvou zahraničních konferencí, na kterých průběžně prezentoval dílčí výsledky své experimentální práce.

Náměty do diskuse :

1. Jaký je další osud akceleračních transdermálních penetračních v organismu. Poté co umožní průchod léčiva kůží, je akcelerační také postupně vstřebán, podléhá v organismu biotransformaci (esterasami) a poté je eliminován z organismu? Nebo akcelerační zůstává v kůži a po jejím zrohovatění se ho organismus zbavuje v odlupujících se šupinkách kůže? Byly provedeny nějaké ADME studie akcelerační jako pomocné látky?
2. Existují nějaká kritéria pro výběr modelových léčiv, jejichž transdermální přenos je sledován a studován?
3. Většina studií byla prováděna *in vitro* s Franzovou celou. Jsou nějaké studie, které otestovaly akcelerační účinek *in vivo* ?

Závěr :

Předložená disertační práce Mgr. Michala Novotného splňuje po stránce obsahové i formální všechny požadované náležitosti. Autor se během své postgraduální výchovy seznámil velmi detailně s problematikou akceleračních transdermálních penetračních, nasyntetizoval řadu potenciálních akceleračních a otestoval jejich permeační aktivitu. V publikacích zformuloval nové představy o vztahu chemické struktury akcelerační transdermální penetrační a jeho akcelerační aktivitě.

Doporučuji proto, aby disertační práce Mgr. Michala Novotného byla přijata k obhajobě a stala se podkladem k udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Doc. PharmDr. Milan Nobilis, CSc.

Ústav experimentální biofarmacie

společné pracoviště AV ČR a PRO.MED.CS Praha a.s.

Heyrovského 1207

CZ-500 02 Hradec Králové

V Hradci Králové, 17. srpna 2010