

Oponentský posudek
na dizertační práci
Mgr. Michala Novotného

Akceleranty transdermální permeace: studie vlivu struktury na akcelerační účinek

Předložená dizertační práce se zabývá aktuální problematikou spojenou s moderními lékovými formami určenými pro transdermální aplikaci. Práce má klasické členění, tj. cíl práce, úvod, teoretickou a experimentální část, výsledky a diskuzi, závěr, seznam použitých literárních zdrojů a seznam publikovaných prací uchazeče.

Experiment navazuje na předchozí výsledky pracoviště Katedry anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK a věnuje se potenciálním urychlovačům transdermální permeace léčiv. Cílem práce bylo sledovat vztahy mezi chemickou strukturou navržených a připravených sloučenin a jejich vlastnostmi s ohledem na průnik modelových léčiv *in vitro*. Vybraly se dvě odlišné skupiny látek, tj. deriváty dikarboxylových kyselin a původní látka pracoviště Transkarbam 12 s jeho analogy.

Úvod práce stručně charakterizuje výhody a omezení transdermálního podávání léčiv, bariérovou funkci kůže, možné cesty prostupu látek kůží, vlastnosti a mechanismus účinku urychlovačů transdermální permeace.

Čtvrtá kapitola práce popisuje urychlovače odvozené od ω -aminokyselin acyklického i cyklického typu. Z acyklických derivátů je pozornost věnována zejména Transkarbamu 12 a jeho analogům. Cyklické deriváty jsou zastoupeny především deriváty pyrrolidin-2-onu podporující hydrataci kůže a azepam-2-onu odvozené od jednoho z nejstudovanějších urychlovačů Azonu (1976), který často slouží jako standard při porovnávání schopnosti urychlit prostup léčiv kůží.

Experimentální část práce zahrnuje použité chemikálie a přístrojové vybavení, popis syntézy studovaných látek a permeační experimenty včetně metodik stanovení uvolněného množství léčiva.

U první sledované skupiny urychlovačů transdermální permeace, tj. derivátů dikarboxylových kyselin, se studoval vliv syntetických obměn polární části molekuly

(sloučeniny s dvojnou vazbou, jednoduchou vazbou i s hydroxylovými skupinami schopnými tvořit vodíkové vazby) i změn v nepolárním řetězci na aktivitu a některé další vlastnosti připravených látek. Jako modelová léčivá látka se v této sérii pokusů použil theofylin. U analogů Transkarbamu 12 (T 12) šlo především o studium a případné potvrzení možného duálního účinku T 12, tj. akceleračního působení jak karbamátu T 12 tak amoniové soli dodecylesteru kyseliny 6-aminohexanové (DDEAC), která z něj metabolicky vzniká. Ke sledování se použily dvě modelové léčivé látky: theofylin a hydrokortizon. Výsledky ukazují na možnou dualitu mechanismu působení T 12, tedy i na vlastní aktivitu metabolitu DDEAC. Zjistilo se také, že *in vitro* je aktivita T 12 pro léčivé látky s odlišnými fyzikálně chemickými vlastnostmi (theofylin a hydrokortizon) různá při různém pH. Studie *in vitro* naznačuje u různých léčivých látek možnost preference rozdílných permeačních cest kůží.

Seznam literárních zdrojů uvádí 182 citací včetně 26 citací prací vlastního pracoviště. Seznam publikovaných prací zahrnuje 2 původní články v zahraničním časopise *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1 článek odeslaný do neuvedeného časopisu – všechny s uchazečem jako prvním autorem, dále 2 články, v nichž je Mgr. Novotný spoluautorem, a 7 abstraktů z konferencí. Práce bez příloh je napsaná na 74 stranách.

Hodnocení

Práce je zpracována přehledně podle požadavků na tento typ prací, přesto k ní mám několik připomínek:

- 1) Cíl práce: literární citace by měly být řazeny podle pořadí v textu nebo podle abecedy příjmení prvního autora. Tak tomu v této části práce není: např. str. 5-6.
- 2) Teoretická část práce na 17 stranách je velmi stručná, zahrnuje v podstatě pouze kapitulu o urychlovačích transdermálních permeace odvozených od ω -aminokyselin. Vzhledem k tomu, že se v experimentu použily také látky jiného typu, bylo by vhodné také jejich teoretické zpracování. Podrobnější informaci by si zasloužila i metodika testování látek, např. dermální elektrická impedance jako metoda zjišťování neporušenosti kožní bariéry.
- 3) Výsledky a diskuze:

Na str. 59, odst. 2 se píše: „...Je tedy logické, že v donorových vzorcích o kyselém pH připravených jak s DDEAC, tak s T 12, byl přítomen pouze protonizovaný DDEAC a

jejich aktivita se tudíž neliší.“ Zde by měla být uvedena hodnota pH, při které uvedené tvrzení platí. Tak např. při pH 5 je průnik hydrokortizonu u DDEAC a T 12 0,61 a 0,92 a akcelerační poměr 15,3 a 23; při pH 6 je průnik hydrokortizonu 0,54 a 2,93 a AP 7,7 a 41,9. Tyto hodnoty nelze považovat za stejné nebo podobné.

Na str. 62, obr. 54: hodnota průniku hydrokortizonu u T 12 při pH 7 v grafu neodpovídá hodnotě v tabulce. Pak ani diskuze v předposledním odstavci nemusí odpovídat dosaženým výsledkům.

- 4) Seznam publikovaných prací: u předposledního abstraktu se uvádí strany 871-986 (tj. 115 stran?).

Obecně se v textu vyskytuje řada překlepů v textu i v literatuře. Mnoho výrazů není správně česky, např. skrz a přes kůži (bariéru apod.) namísto prostého použití 7. pádu kůží. Výraz „pretreatment“ by bylo vhodnější nahradit českým výrazem; podobně také „flux“ má svůj český ekvivalent „tok“ nebo „průnik“.

Závěr:

Předloženou práci Mgr. Novotného hodnotím pozitivně. Přes uvedené připomínky práce splňuje požadavky na tento typ prací kladené, publikační aktivita uchazeče je dostačující. Práce je aktuální, přináší nové poznatky a přispívá k rozvoji oboru i farmacie jako celku. Na základě uvedených publikací je zřejmé, že Mgr. Novotný je schopný samostatně vědecky pracovat na teoretické i experimentální úrovni. Z uvedených důvodů doporučuji jeho dizertační práci k obhajobě, která je nutnou podmínkou pro získání vědecké hodnosti Ph.D.

V Brně, 10. 08. 2010

Doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

přednostka

Ústav technologie léků FaF VFU Brno