

Oponentský posudek
na rigorózní práci Mgr. Zbyňka Oktábce

Studium interakcí biologicky aktivní látky s excipienty v pevné lékové formě

Předložená rigorózní práce Mgr. Zdeňka Oktábce z katedry anorganické a organické chemie, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze shrnuje výsledky jeho práce o interakcích mezi aktivními lékovými substancemi (API) a některými excipienty. K pozorování interakcí užívá autor spektrometrii v blízké infračervené oblasti (NIR). Výsledky by měly dokumentovat možný vznik interakcí a polymorfních změn. Volba metodiky se jeví být správná pro jednoduchost přípravy vzorku a zvláště ve spojení s dalšími technikami (NMR, XRD).

I. Aktuálnost zvoleného tématu

Téma práce bylo zvoleno s ohledem na to, že velké množství léčivých přípravků je uváděno na trh v pevné lékové formě. Informace o možných interakcích API a excipientu, případně o polymorfních přechodech, jsou velice důležité, neboť obě změny mohou ovlivňovat biodostupnost a tedy účinek lékových forem. Aktuálnost se tedy jeví z pohledu nejen vědeckého, ale i praktického, nesporná.

II. Vytýčení cílů práce

Za cíle si autor vytyčil posouzení možnosti sledování interakcí API a excipientů v jádře nejmenované lékové formy NIR spektrometrií. Tyto interakce zkoumal jednak přímo v lékových formách, jednak v modelových směsích. Dále se pokusil identifikovat jednotlivé polymorfní formy dané API. Důvodem pro sledování možných nežádoucích změn byly výsledky bioekvivalenčních studií.

III. Konkrétní dosažené výsledky a nové poznatky

Za významné výsledky je dle mého názoru nutno považovat zejména následující deklarované experimentálně podpořené závěry:

1. Rozpuštěním a opětovnou krystalizací dochází ke změně polymorfní struktury API.
2. Po krystalizaci se obvykle mění struktura z amorfní na krystalickou.
3. Dochází k tvorbě interakcí mezi API a megluminem, crosscarmellosou, stearanem hořečnatým a oxidem hořečnatým.
4. Některé excipienty API stabilizují.

IV. Zhodnocení úrovně zpracování práce

Po obsahové stránce má sice solidní úroveň, je však psána poněkud méně přehledně a obsahuje i nevysvětlená místa zvláště v části hodnocení spekter, která by si zasloužila hlubší rozbor. Práce obsahuje velké množství experimentů, které autor vykonal.

Následující dotazy a připomínky by měly sloužit k dodatečnému vysvětlení při obhajobě a prezentaci.

1. **Úvod** je velmi stručný a nahrazuje spíše abstrakt, oproti tomu po vytýčení cílů následují obecné kapitoly vysvětlující problematiku infračervené spektroskopie a polymorfismus. Poněkud postrádám rešerši popisující současný stav výzkumu pevných lékových forem spektrálními technikami (včetně polymorfismu) a zasazení práce do tohoto kontextu.
2. **Cíle práce** jsou jasně definovány a lze konstatovat, že byly splněny.
3. **Infračervená spektroskopie** je kapitola poskytující základní přehled o NIR spektrometrii. K této kapitole mám několik dotazů:

V kap. 3.2.1 se hovoří o tzv. overtonech, přechodech, které mají přibližně dvojnásobnou energii oproti fundamentálním přechodům. Tato energie overtonů je větší, nebo menší než dvojnásobek?

V kap. 3.2.2 se u detektorů hovoří o odolnosti (náchylnosti) materiálů. Odolnosti k čemu?

V kap. 3.2.4 se hovoří o stanovení velikosti částic nebo pevnosti NIR spektrometrií. Jak se měření zvláště pevnosti NIR spektrometrií provádí?

4. **Polymorfismus** poskytuje hezký úvod do problematiky polymorfismu a vysvětluje důležitost tohoto jevu pro farmaceutické společnosti.
5. **Experimentální část** popisuje přípravu jednotlivých vzorků. Je zde popisováno míchání směsí pevných látek. Můžete proces míchání popsat?
6. **Hodnocení spekter** je podle mého názoru poněkud nepřehledné. Popisky spekter jsou mnohdy nesrozumitelné a velmi stručné.

Z obr. 6.1.4 a 6.1.5 není z popisků zřejmé, které spektrum přísluší API z roztoku. V obr. 6.1.6 je zcela nejasné, jakému konkrétnímu vzorku odpovídá diskutované spektrum a jak byl vzorek získán.

Obr. 6.2.2.3 má dokladovat interakce mezi API a megluminem. Jak byla vyloučena změna polymorfni struktury, pokud API nemá pouze krystalickou a amorfni strukturu, ale např. více krystalických uspořádání?

K obr. 6.2.2.1-6.2.2.4 zcela chybí jakýkoliv komentář.

V obr. 6.3.1 se hovoří o vymazání pásu kolem 7050 cm^{-1} , a že bude zanedbán. Čemu takový pás přísluší, že jej autor tak snadno zanedbal a proč vymizí ve spektru stearátu z roztoku?

U popisu obr. 6.4.1.1 je tvrzení, že „se musí zvolit jiný pás, který není žádným (nebo aspoň přípustným) způsobem pozmeněn pásy excipientu“. Můžete toto tvrzení vysvětlit?

7. **Diskuse a závěr** komentuje shodu naměřených výsledků NIR spektrometrií a XRD, resp. NMR spektrometrie. Bylo by působivé takovou shodu doložit aspoň jedním NMR spektrem a difraktogramem. Navíc se tvrdí, že čistá API má amorfni formu a v dalším odstavci, že obsahuje amorfni i krystalickou formu. Jak to vysvětlíte? Nemůže se jednat o další polymorf?

Nemůže být efekt ve spektrech popisovaný jako důsledek interakcí důsledkem polymorfni změn API a/nebo excipientů? Byla tato možnost nějak ověřována, např. jinými technikami?

Pojem „relativní chybění pásu“ je velmi nezvyklé. Můžete vysvětlit, co tím chtělo být řečeno?

U polysorbátu se hovoří, že nebyla dostupná transflektanční kyveta. Přesto bylo provedeno jedno měření. Jak bylo měření prováděno?

V závěru autor navrhuje změnu operačního listu. V čem by měl být změněn?

V. Význam pro rozvoj vědy a oboru

Předložená práce má význam pro další farmaceutický výzkum i praxi jako úvodní ověření, že NIR spektrometrie má potenciál pro identifikaci interakcí mezi API a excipienty a ke sledování polymorfni změn API. Zvolené téma je aktuální a praktické. K metodice měření NIR spekter nemám zásadních výhrad a dosažené výsledky se zdají být věrohodné a závěry správné. Pro další postup bude nutno naměřit vždy větší sadu spekter a k vyhodnocení používat statistické zpracování dat.

VI. Závěr oponentského posudku

Po prostudování práce jsem došel k závěru, že autor předvedl velké množství experimentální práce. Přes výše uvedené výhrady a doplňující dotazy doporučuji, aby byla práce

**Mgr. Zbyňka Oktábce připuštěna k obhajobě
a postoupena řízení o udělení vědecké hodnosti**

V Praze dne 14.12.2009

Ing. Tomáš Pekárek, Ph.D.
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10