



## **Oponentský posudek disertační práce** **PharmDr. Zbyňka OKTÁBCE**

Předložená disertační práce PharmDr. Zbyňka Oktábce, nazvaná „*Modifikace fyzikálně-chemických vlastností biologicky aktivních látek*“ je představována původním textem autora, do kterého jsou začleněny publikované články, patenty i životopis autora. Práce je uvedena seznamem zkratk, kde některé zkratky jsou vysvětleny jak česky, tak anglicky, další jsou vysvětleny pouze česky (např. GIT), jiné pak pouze anglicky (např. PAMPA či QbD). Následuje kapitola 1 – „Cíle práce“, která je určitým průvodcem popisujícím členění práce, a zároveň shrnuje vytyčené cíle jednotlivých publikací a patentů.

Další kapitola 2, nazvaná „Přehled řešené problematiky“, představuje velmi zevrubný úvod do problematiky řešené v disertační práci. Nejprve je čtenář seznámen s biofarmaceutickým klasifikačním systémem, kdy se v textu hovoří o rozdělování do čtyř skupin podle tří faktorů, v tabulce jsou však popsány kombinace dvou faktorů. Poněkud vágně se v této části i dalších podkapitolách (věnovaných ovlivnění rozpustnosti látek, absorpci API a polymorfismu) používají termíny rozpustnost, disoluce, rozpuštění, solubilizace, či kinetika rozpouštění a kinetika disoluce. Kapitola 2.4.3 je věnována analytickým metodám s výjimkou spektrometrie v blízké infračervené oblasti, která je popsána v kapitole 2.5. Popis metod je dle mého názoru poněkud nevyvážený, někde zabíhá do podrobností při omezeném popisu některých základních principů. Je třeba například rozlišovat zdroje záření jako přístroje či zařízení (např. rentgenka či synchrotron) a typy generovaného záření podle způsobu jeho vzniku (např. synchrotronové či fluorescenční záření). Některé formulace jsou na hranici přijatelnosti v odborném textu (např. „Stokesovy a anti-Stokesovy linie se také vyskytují různě často...“ či „V tomto rozsahu vlnočtů dochází pouze k vibračním přechodům atomů (kmitají danou frekvencí) příslušných funkčních skupin, zatímco zbytek molekuly zůstává téměř nehybný...“). Je třeba rozlišovat pojmy „fundamentální přechody“ ( $1 \leftarrow 0$ ) a „normální vibrační módy“ a nevytvářet hybridní pojem „fundamentální vibrační módy“ (navíc odlišované od tzv. skeletálních vibrací). Také vysvětlení podstaty zeslabeného úplného odrazu je poněkud nepřesné, ignorující princip vzniku a šíření evanescentní vlny. Nemohu též zcela souhlasit se srovnáním spektrometrie ve střední infračervené oblasti a v blízké infračervené oblasti v úvodních odstavcích kapitoly 2.5, k čemuž se ještě vrátím v níže uvedených dotazech. Autor dále uvádí velmi pečlivě publikace věnované farmaceutickým aplikacím NIR spektrometrie včetně srovnání s dalšími analytickými metodami.

Třetí kapitola uvádí publikované práce, jichž je disertant spoluautorem. U první publikace (kap. 3.1) je prvním autorem z jedenáctičlenného kolektivu. Práce je rozsáhlá, čítá 15 stran a je věnována jak přípravě, tak i charakterizaci kokystalů ibandronátu s deriváty glukopyranosy a galaktopyranosy (připraveno a analyzováno 77 vzorků). Výchozí látky i produkty jsou pečlivě charakterizovány především NIR reflexní spektrometrií, pro niž jsou kvalitní spektra presentována v bohaté obrazové části publikace. Z hlediska formálního je nepřilíš kvalitní obrázek 12, věnovaný NMR spektrům, kdy popisy jednotlivých NMR spekter nejsou pro oponenta čitelné bez použití lupy. U druhé publikace je disertant třetím autorem z celkově patnáctičlenného kolektivu. Jednadvacetistránková práce je věnována krystalizačním produktům risedronátu se sacharidy a jejich deriváty. Spektroskopicky bylo analyzováno 152 různých vzorků. Velmi pozitivně je možné hodnotit soubor naměřených NIR spekter, která jsou určitě použitelná i pro elektronické databáze (knihovny) spekter. Práce je doplněna i o molekulární modelování. V kap. 3.3 pak autor stručně shrnuje v českém jazyce podstatné výsledky obou anglicky publikovaných prací. O významném podílu disertanta na publikacích nepochybují s ohledem na skutečnost, že další spoluautoři se věnují jiným spektrálním metodám než dominantně používané NIR spektrometrii.

Čtvrtá kapitola shrnuje patenty, na nichž se disertant podílel. První, mezinárodní patent je věnován pektinovým komplexům steroidů a jejich spektroskopické charakterizaci s důrazem na NIR reflexní spektra a FT Ramanova spektra, která jsou v patentu uvedena v celé řadě grafických ilustrací.

Druhý, opět mezinárodní patent se týká pektinových komplexů santonů a jejich spektroskopické charakterizace. Třetí patent je český a týká se alaptidu a ovlivnění jeho rozpustnosti. Opět jsou zde uvedena NIR spektra jako základní spektroskopická charakterizace komplexů. V části 4.4 jsou autorem shrnuty základní výsledky ze všech uváděných patentů.

Závěr práce (kap. 5) realisticky uvádí přehled dosažených výsledků a z pohledu oponenta je naprosto přirozené, že při provádění rozsáhlého screeningu je dosaženo jak pozitivních, tak i negativních výsledků. Pečlivě prováděný screening je prostě nutnou součástí výzkumné práce a je jedním z významných pozitiv předkládané disertace. Součástí disertace je i životopis autora, přehled publikací, patentů a konferenčních sdělení autora, který dále dokumentuje rozsáhlou výzkumnou práci autora.

K odborné úrovni vložených publikací a patentů, resp. celkově dosažených výsledků nemám významnějších připomínek. Později si dovoluji uvést několik dotazů. Několik výhrad jsem již výše uvedl ke kapitole věnované přehledu řešené problematiky. Především v této části je vícero formálních nedostatků, což je škoda s ohledem na mimořádný rozsah i kvalitu presentovaných experimentů i dosažených výsledků. Některé chyby jsou důsledkem používání automatických oprav ve Wordu (např. kompletace místo komplexace – str. 9), slovo „ion“ skloňujeme „ion“, bez „iontu“, k „iontu“ atd. (tj. například místo „counterionů“ má být „protiiontů“). U obrázků na str. 16 a na str. 37 není zřejmý jejich původ. Dva obrázky na str. 28 mají stejné číselné označení. Za „viz“ se nepíše tečka. Pro telurid kademnato-rtuťný se obvykle používá zkratka MCT (str. 34).

Nyní bych si dovolil přistoupit k mým, již výše avizovaným dotazům.

- 1/ Jakým vztahem je definován poměr intenzit Stokesovy a anti-Stokesovy linie, které obě odpovídají témuž normálnímu vibračnímu módu?
- 2/ Jaký je rozdíl mezi fundamentálními přechody, svrchními tóny (overtony) a kombinačními přechody? Z jakého vztahu vyplývá v klasickém přiblížení frekvence vibračního pohybu a v jakém vztahu je frekvence jednotlivých normálních vibračních módů a frekvence záření absorbovaného při různých typech (výše uvedených) přechodů? Co znamená pojem „anharmonicitá“?
- 3/ Autor se podrobně zabývá NIR spektrometrií s Fourierovou transformací. Mohl by autor popsat schéma disperzního NIR spektrometru? Disperzní NIR spektrometry (třeba s využitím tzv. MEMS technologie) se uplatňují mimo jiné ve formě ručních a mobilních spektrometrů i ve farmaceutických aplikacích.
- 4/ Může autor popsat způsob využití NIR spektrometrie pro měření velikosti částic (jak uvádí na str. 42)?
- 5/ Domnívá se autor, že ZnSe je materiálem z halogenidu kovu alkalických zemin (str. 34) a že je tento materiál hygroskopický?
- 6/ Je vhodné používat termín „mappingu“ či „imagingu“ (např. na str. 30)? Nebylo by možné použít výrazy „mapování“ a „zobrazování“?
- 7/ Může autor popsat, jak může molekula rotovat v krystalu okolo vazeb (str. 18)?
- 8/ Jaké jiné efekty kromě vzdušné vlhkosti se projevují v jednopaprskovém NIR spektru pozadí (str. 39)?
- 9/ Evidentně jako metoda první volby pro charakterizaci vzorků v pevné fázi byla zvolena NIR spektrometrie. Jaké výhody přináší tato technika oproti jiným analytickým technikám v oblasti tvorby kokystalů, aduktů, komplexů v pevné fázi?

**S ohledem na dosažené výsledky hodnotím celkově předkládanou práci po stránce odborné jako velmi zdařilou, splňující kritéria kladená na disertační práce a plně dokumentující kvalifikaci disertanta. V souladu se Studijním a zkušebním řádem Univerzity Karlovy v Praze předložená práce prokazuje schopnost samostatné tvůrčí práce disertanta. Plně doporučuji předloženou práci k obhajobě.**

V Praze dne 11. prosince 2011

Prof. Dr. RNDr. Pavel Matějka  
Ústav analytické chemie  
VŠCHT Praha