

## **Oponentský posudek disertační práce PharmDr. Zbyňka Oktábce: Modifikace fyzikálně-chemických vlastností biologicky aktivních látek**

Předložená disertace Dr. Oktábce je postavena na studiu substancí, které jsou, příp. byly, zajímavé pro společnost Zentiva. V jejich laboratořích byla naměřena a interpretována potřebná fyzikálně-chemická data a disertant byl zde i odborně veden školitelem-specialistou Doc. Jampílkem (v té době zaměstnancem Zentivy). Tématika řešená v disertaci je aktuální a zahrnuje širokou škálu fyzikálně-chemických metod a množství preparací. Je zřejmé, že některé dosažené výsledky a preparační metodiky podléhají utajení a musely být získány do určitého časového termínu. Na druhé straně se od doktoranda očekávají veřejné publikační výstupy a hluboký teoretický přístup. Lze konstatovat, že Dr. Oktábec, a jeho školitelé se s uvedeným problémem vyrovnali. Výstupem jsou dvě publikace v časopise Molecules a šest patentů. Je diskuzní otázkou jaký je na nich podíl doktoranda, protože u všech výstupů figuruje 10 a více spoluautorů ze Zentivy. Nejdůležitějšími výsledky předložené disertace jsou:

příprava kokystalu soli ibadronátu s fenyl- $\beta$ -D-galaktopyranosidem

příprava nového polymorfu risedronátu

příprava komplexů různých API s pektinem

nalezení způsobů jak ovlivnit rozpustnost alaptidu

Zřetelným rysem disertace je výše uvedená substanční roztržitost, která reflektuje výzkum na mnoha projektech, které jsou v dané době aktuální pro farmaceutickou firmu. To se promítá i do, ne zcela předem, formulovaných cílů práce, str. 3. K práci mám následující připomínky a dotazy:

- 1) V práci občas skřípou české formulace, např. str. 4, 2. odstavec zespoda: „..... byla za cíl stanovena příprava...“ Proč nenapsat obratněji: ...“ bylo cílem připravit...“
- 2) Str. 7, 5. řádek shora: jaký je rozdíl mezi disolucí a rozpustností?
- 3) Str. 11, 4. řádek shora: jaký je rozdíl mezi mikronizací a mletím?
- 4) Str. 11, 2. odstavec: není uvedeno, že důležitým faktorem pro výběr vhodné soli je kritérium FDA GRAS.
- 5) Str. 15, 2. odstavec: není uvedeno, že v některých případech volí generické firmy formulace amorfnní fáze především z patentových důvodů
- 6) Str. 18, 8. řádek zdola: nikoliv paketováním, ale pakováním
- 7) Str. 19, kap. 2.4.2.2.: mezi pseudopolymorfy, v žádném případě, neřadíme soli a kokrystaly!

- 8) Str. 20, obr. 2.4.2.2.2. není příliš trefný. Nestechiometrické hydráty je lepší znázorňovat jako fáze obsahující intersticiální vodu zachycenou ve strukturních kavitách.
- 9) Str. 20, kap. 2.4.2.3. Pojem krystalové mřížky je bohužel zaužívaný terminologický nešvar. Správně se jedná o krystalovou strukturu, viz [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2005\\_04\\_258-259.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2005_04_258-259.pdf)
- 10) Str. 22: celá kap. 2.4.3. je zbytečně rozsáhlá a uvádí elementární principy, které jsou mnohokrát opakovány různých učebnicích, např. Dohnal J. a kol.: Moderní přístupy k farmaceutické analýze. FF VFU Brno, Praha 2010. To pak svádí k všetečným dotazům, např. Braggova rovnice uvedena na str. 23 by měla v uvedeném tvaru  $n$  řešení? Na str. 24 není zmíněn zásadní problém XRPD: jak se rozliší difraktogram směsi a čisté fáze, pokud chybí jakékoliv vstupní informace?
- 11) Velmi cenné by bylo (což naopak téměř ve všech učebnicích chybí) vzájemné porovnání uvedených analytických technik, např. z hlediska studia polymorfů nebo detailní interpretace pásů v NIR spektrech polymorfů a jejich přiřazení.
- 12) Str. 50, 3. odstavec: Jaké další techniky byly použity pro přípravu kokystalů (pouze společná krystalizace)?
- 13) Str. 51 a dále: autor označuje fáze, u kterých je přivěšen cukerný zbytek na aktivní molekulu jako kokrystaly, ovšem v chemii cukrů je užíván pojem glykosidické deriváty? Jaká je korelace mezi těmito dvěma pojmy?
- 14) Je škoda, že alespoň některé, nově připravené krystalické fáze, nebyly strukturně verifikovány RTG monokrystalovou (příp. práškovou) strukturní analýzou, viz [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2005\\_04\\_258-259.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2005_04_258-259.pdf)

Závěrem lze konstatovat, že disertant byl úspěšně vyškolen v metodice výzkumu pevných farmaceutických substancí a je dobře orientován ve složitém fenoménu polymorfismu. Tak byl, podle mého názoru, hlavní cíl disertace splněn. Disertace Dr. Oktábce má patřičnou úroveň a získané poznatky jsou cenné.

**Z těchto důvodů práci doporučuji k obhajobě.**