

OPONENTSKÝ POSUDOK DIZERTAČNEJ PRÁCE

Ing. Jany Romanové:

„*Studium chování amorfních účinných látek*“

Predloženú dizertačnú prácu na získanie vedecko-akademickej hodnosti PhD. v študijnom programe P1420 Fyzikálna chémia vypracovala Ing. Jana Romanová na Katedre fyzikálnej chémie Fakulty chemicko-technologickej Univerzity Pardubice pod vedením školiteľa Prof. Ing. Jiřího Mála, DrSc. a školiteľov špecialistov doc. Ing. Aleny Komersovej, PhD. a Ing. Romana Svobodu, PhD.

Cieľom práce bolo skúmanie prípravy amorfných foriem enzalutamidu a detailné štúdium mechanizmu a kinetiky ich kryštalizácie s cieľom vývoja metódy predikcie ich stability. Na druhej strane sa skúmala rozpustnosť kryštalickej formy a amorfných foriem enzalutamidu s cieľom udržania maximálnej koncentrácie.

Z pohľadu súčasného stavu problematiky a s prihliadnutím na orientáciu na oblasť liečiv možno vytýčené ciele práce hodnotiť ako nanajvyš aktuálne. Práca sa organicky začlenila do vedeckého profilu renomovaného školiaceho pracoviska.

Práca (v rozsahu 197 strán) je členená do štyroch kapitol. V prvej kapitole sú prehľadne zosumarizované teoretické základy, tak z pohľadu prípravy amorfných foriem API, ako z pohľadu ich stability a disolučných vlastností. V experimentálnej časti (kapitola 2) sú prehľadne a dostatočne podrobne opísané použité experimentálne metódy/postupy. Získané výsledky sú zhrnuté a podrobne diskutované v tretej kapitole. Kapitola je rozdelená na dve časti – prvá časť sa venuje stabilite rôznych amorfných foriem enzalutamidu, druhá časť je zameraná na rozpúšťanie jeho rôznych foriem.

Záver práce (kapitola 4) je prezentovaný v dvoch častiach. V prvej časti sú stručne zosumarizované výsledky prezentované v predloženej práci – t.j. stabilita a disolučné charakteristiky rôznych foriem enzalutamidu. V druhej časti sú zhrnuté výsledky, ktoré neboli (z dôvodu zachovania akceptovateľného rozsahu) v predkladanej práci prezentované. Tieto výsledky sú k práci pripojené v Rozšírenom súbore komentovaných výsledkov (373 strán), ktorý je k práci pripojený ako pdf súbor na CD nosiči. Pri zohľadnení týchto výsledkov možno konštatovať, že predložená práca stanovené ciele nielen splnila ale významne prekročila.

Ing. Romanová je spoluautorkou štyroch publikácií, z toho v dvoch karentovaných publikáciách sú zhrnuté výsledky dizertačnej práce. Táto skutočnosť tiež potvrdzuje autorkinu odbornú spôsobilosť.

Časť prác Ing. Romanová realizovala počas 11-mesačnej stáže v Japonskej Tsukube v ústave NIMS (National Institute for Material Science).

Po formálnej i jazykovej stránke je práca napísaná na dobrej úrovni s akceptovateľným množstvom drobných chýb.

K práci nemám žiadne pripomienky zásadnejšieho charakteru. Niektoré drobné pripomienky však pre úplnosť uvediem.

Rovnica (1) na str. 24 je v rozpore s prvým členom rovnice (2) na str. 25. Príčinou je záporné znamienko na pravej strane rovnice (1).

Na str. 36 je trikrát uvedený odkaz na práce autorov *Blaajaberg* a kol. V zozname literatúry (položky 42 a 60) je však ako autor uvedený *Blaabjerg*.

Na str. 42 sa tvrdí, že „ T_g môže byť vyhodnocované jako inflex, výška v polovine schodu...“ Správnejšie by asi bolo: teplota v polovici schodu (výška je tepelný tok).

Na str. 45 je dvakrát uvedený nesprávny rozmer tepelného toku ($J \cdot g^{-1}$). Správne má byť $J \cdot s^{-1} \cdot g^{-1}$.

Na str. 52 sa pri definícii disolučnej účinnosti uvádza „...porovnanou s plochou čtverce odpovídajícího 100 % disolučního času. D.E.“ Namiesto štvorca by asi bolo správnejšie obdĺžnika.

Na str. 59 sa pre použitý laser uvádza „...laserem Nd-YAG s excitační délkou 1064 nm.“ Správnejšie by asi bolo použiť termín vlnová dĺžka.

Pravá strana rovnice (26) na str. 59 by mala byť vynásobená číslom 100.

Na str. 62 sa píše „Výsledné roztoky obsahovaly 8,92 $mg \cdot \Gamma^{-1}$ (20 % dávky) a 0,0892 $mg \cdot \Gamma^{-1}$ (2 % dávky).“ Percentuálne údaje sú v rozpore s hodnotami koncentrácií.

Veličina w/V vyjadrená v % (str. 62) by si možno žiadala bližšie objasnenie pred jej prvým použitím.

Na str. 65 sa uvádza $f = 60$ s. Symbol f sa zvyčajne používa pre frekvenciu. V tomto prípade ale ide o periódu.

Na str. 86 chýba vysvetlenie symbolov charakterizujúcich jednotlivé spektrálne pásy (m , s ; w).

Na str. 110 v časti 3. sa najprv uvádza „*Materiál připravený rychlým chlazením je méně stabilní než materiál připravený pomalým chlazením...*“. Súčasne sa ale v tom istom odseku uvádza „*Fakt, že je stabilnější materiál připravený rychlejší rychlostí chlazení může být překvapující, neboť pomalejším chlazením by mělo docházet ke vzniku většího množství nukleí.*“

V druhej časti záveru sa v súvislosti s kyselinou salicylovou uvádza, že „... *amorfizace API může způsobit značné snížení rychlosti uvolňování API.*“ Nie je toto zistenie v rozpore s predpokladom, že amorfizácia API zvyšuje ich rozpustnosť (viď ÚVOD)?

V diskusii by som uvítal komentár k možnosti využitia Helebrantovej empirickej rovnice ($\alpha(t) = P_A[1 - \exp(-P_B t)] + P_C t$) pri skúmaní kinetiky rozpúšťania. Tiež by som rád požiadal o vysvetlenie prečo je „*Apparent intrinsic dissolution*“ v českom jazyku uvádzaná ako „*Pravá disoluce*“.

Záverom konštatujem, že Ing. Jana Romanová v plnej miere preukázala spôsobilosť na tvorivú vedeckú prácu. Predložená dizertačná práca významne prispela novými poznatkami k súčasnému stavu poznania. Na základe uvedeného **odporúčam predloženú dizertačnú prácu prijať ako podklad k obhajobe** na získanie vedecko-akademickej hodnosti PhD.

V Trenčíne 19.3.2022


Prof. Ing. Marek Liška, DrSc., Dr.h.c.