



Oponentní posudek na doktorskou disertační práci Ing. Jany Romanové

Předložená disertační práce Ing. Jany Romanové „Studium chování amorfních účinných látek“ se věnuje velmi významné oblasti formulace léčiv, která zahrnuje využívání lepších rozpustnostních vlastností amorfních forem oproti formám krystalickým, a s tím souvisejícího potenciálu pro zlepšení biologické dostupnosti perorálně podávaných léčiv. Dosažené zlepšení rozpustnosti je ovšem komplikováno metastabilitou amorfních forem i přesycených roztoků, které mohou vznikat při uvolňování léčiva, což je příčinou velké komplexnosti úkolů spojených s úspěšnou formulací léčiva v amorfní podobě do životaschopné lékové formy. Ke cti předmětné práce lze tedy v samotném úvodu přičíst, že uvedenou komplexnost problematiky přiznává a snaží se toto nelehké téma uchopit v jeho celistvosti od základní pevnolátkové charakterizace, přes preformulační studie, až po formulaci a testování finální lékové formy. V důsledku toho se celá práce věnuje jedinému léčivu enzalutamidu a studie provedené na dalších léčivech jsou dostupné formou elektronické přílohy a stojí mimo rámec vlastní práce. Rozsah předložené práce včetně dodatků je nebývalý a jen vlastní práce bez příloh zahrnuje 178 stran textu a 114 literárních odkazů, přičemž elektronická část obojí významně rozšiřuje. Studovaná tematika je tedy popisována velmi podrobně.

Vlastní práce je psána v klasickém stylu, nejedná se o soubor komentovaných publikací, a přestože zčásti vychází ze čtyřech publikovaných prací autorky, hranice jednotlivých publikací nejsou v textu znatelné a text samotný představuje jednotlivé dílo s jasnou linií směřování od teoretických a předběžných studií, až po testování lékových forem s předmětným léčivem enzalutamidem. Práce začíná úvodem a teoretickou částí, které definují základní pojmy, problémy a cíle studovaného tématu, pokračuje experimentální částí, věnovanou základním experimentálními metodám a způsobu jejich provedení, a je završena rozsáhlou výsledkovou částí, která spolu se závěrečným shrnutím tvoří bezmála 2/3 celé práce. Práce je velmi dobře logicky strukturována a obsah a rozsah jednotlivých částí je vhodně zvolen, takže výsledková část na jedné straně není narušována uváděním méně podstatných detailů měření, ale na druhé straně má čtenář vždy dostatek informací o tom, k jakým podmínkám, látkám či formulacím se daný komentář vztahuje. V této souvislosti oceňuji, že se autorka přes velký rozsah publikovaných dat vyhnula zavedení nadměrného množství symbolů a zkratk, takže se celá práce dobře čte i s občasnými delšími přestávkami a linií úvah lze dobře sledovat bez nutnosti věnovat nadměrnou pozornost použité symbolice.

Teoretická část vychází z poměrně základních předpokladů a stručně definuje základní podstatu problémů ve studované oblasti i základní metodiky jejich řešení. Přechází však do poměrně detailního rozboru zájmových oblastí, včetně přehledu literárně dostupných vlastností zvoleného léčiva na velmi podrobné úrovni.

Z hlediska experimentálních metod je práce přehledkou využití celé palety metod charakterizace pevné fáze, jimž vévodí diferenční skenovací kalorimetrie, chemických sond, zobrazovacích metod a disolučních technik pro studium uvolňování léčiva do roztoku. O šíři spektra využitých

metod svědčí skutečnost, že počet podkapitol experimentální části, věnovaných provedení jednotlivých analytických metod či experimentálních technik, přesahuje číslo 30.

Výsledková část je rozdělena na dvě části, pojaté mírně odlišným stylem. První část, která se týká stability amorfni formy enzalutamidu, je pojata obecněji. Hlavním zaměřením je samozřejmě příprava amorfni formy a testování její stability z hlediska vlivů metodiky přípravy, dalšího zpracování, částicových charakteristik a vlivu prostředí. Práce však diskutuje použití a výsledky metodik obecněji a snaží se nabídnout širší závěry o použitelnosti jednotlivých metod a jejich roli v hodnocení chování amorfniho léčiva. Základním progresivním rysem v této části je vyhodnocování dat v kontextu kinetiky a matematických modelů, takže je poskytnuta informace o konkrétním časovém rámci probíhajících změn a o vlivu sledovaných parametrů nejen na finální stav, nebo stav nastávající po uplynutí zvolené doby, ale i na relativní rychlost probíhajících pochodů. Druhá část je věnována zcela konkrétně enzalutamidu, disoluční charakteristice jeho krystalické a amorfni formy, precipitaci amorfni formy při disoluci a způsobu jejího potlačení pomocí polymerní pomocné látky a formulaci lékové formy a jejímu hodnocení. V této kapitole je patrná spolupráce s farmaceutickou společností a snaha o rychlejší progresi k funkčnímu technickému řešení, což však neznamená, že by tato část postrádala vědeckou podstatu. Naopak, lze zde spatřovat příklad kombinace technik disolučních experimentů a matematického modelování, vedoucí k efektivnímu řešení problematického disolučního chování daného léčiva, který má obecnější přesah. Na druhé straně jsou však řešeny i praktické detaily, jako je stabilita amorfni formy u vzorků uzavřených ve farmaceutických obalech. Obě uvedené části ve své kombinaci dokumentují schopnost autorky věnovat se řešení výzkumné problematiky na úrovni základního výzkumu i v režimu výzkumu aplikovaného, směřujícího nejen k poznání, ale i k řešení existujícího problému, což se promítá i do komplexních závěrů celé práce.

Po formální stránce je práce zpracována na vysokém standardu. Text je dobře čitelný, bez významného množství chyb či překlepů, tabulky a obrázky mají jasné a výstižné popisky, je dbáno na uvádění rozměrů, jednotek a vysvětlení veličin a symbolů, což přispívá k bezproblémovému pochopení prezentované problematiky. Obrázky a grafika mají standardizovanou kvalitu a jsou bez výjimky odkazovány a diskutovány v textu, takže jejich informační hodnota dobře doplňuje linii textu.

Závěrem mohu konstatovat, že jsem předloženou disertační práci podrobně prostudoval, a shledávám ji uceleným autorským dílem, které dokumentuje orientaci autorky v problematice a jejich schopnost provádění samostatného vědeckého výzkumu. Je mi potěšením práci **jednoznačně doporučit k obhajobě**. Následující otázky jsou námětem k rozšíření diskuse při obhajobě a nijak nesnižují kvalitu diskuse výsledků již uvedené v předložené práci.

Otázky

1. Jednou z otázek je, zda velmi důkladné hodnocení pevnofázových vlastností není vhodné podpořit stejně důkladným hodnocením částicových vlastností. V textu práce se objevují jen přibližné charakteristiky velikosti částic testovaných práškových látek, např. na str. 60 se uvádí velikost částic jako $< 250 \mu\text{m}$. Do této definice se vejdou látky s velmi odlišným specifickým povrchem. Byla podrobnější charakterizace velikosti částic skutečně mimo oblast zájmu? Nemohla tato skutečnost ovlivnit některé závěry ohledně porovnání

rozpouštěcích rychlostí různých práškových látek (např. neměla by být data na str. 134 normalizována na specifický povrch) ?


2. Na mnohých místech diskuse se objevují zmínky o povrchových změnách ve struktuře pevné fáze (např. krystalizace na str. 78). Literatura také uvádí příklady změn v chování pevných látek, které nejsou odlišitelné objemově orientovanými technikami. Nebylo zvažováno zařazení měření povrchové energie vzorků do souboru experimentálních technik?
3. Při porovnání amorfních forem získaných extruzí/mletím a sprejovým sušením na str. 102 je postulován závěr, že „největší množství defektů se nachází na povrchu nejmenších částic“. Je to myšleno ve smyslu hustoty výskytu defektů ve vztahu k objemu částic, nebo intenzity výskytu defektů ve vztahu k jejich povrchu? A není spíše vhodné předpokládat, že velikost částic výskyt defektů přímo neovlivňuje, ale v případě přípravy menších částic zmenšováním částic větších, jsou nižší velikost i zvýšení výskytu defektů důsledkem větší míry mechanického zpracování částice?
4. V návaznosti na předchozí otázku a konstatování na str. 107 o mechanicky indukovaných poruchách by bylo zajímavé ověřit chování sprejově sušeného materiálu po provedení mlecí operace, která byla prováděna u extrudátů. Byla taková kontrola prováděna?
5. Na str. 131-2 interpretujete výsledky zdánlivé pravé disoluce. Souhlasím s interpretací zakřivení disolučního profilu u amorfní formy. Čím byste vysvětlila zakřivení u krystalické formy R1? Má nějaký význam hodnota směrnice AIDR disolučního profilu v ustáleném stavu? Jak se konkrétně stanovuje úsek profilu, který je ještě lineární – nebylo by lepší proložit křivku a určit její derivaci v $t=0$?
6. Jaká je logika omezení rozsahu dat pro proložení modelu (např. str. 145) na 65 minut? Proložení modelů není v některých případech adekvátní, vykazuje výraznou autokorelaci (F10 na obr. 52 C) a může vést k nelogickým hodnotám parametrů.
7. Jak je možné, že ve výsledcích na str. 147 nižší rychlostní konstanta znamená vyšší rychlost uvolňování? Tato interpretace je proti intuici a je zřejmě způsobena volbou A_{∞} odlišně pro krystalickou a amorfni látku.
8. Studium struktury a složení disolučních zbytků formulace léčiva s HPMC AS je velmi zajímavé. Je známo, zda izolované disoluční zbytky jsou schopny zbytek léčiva uvolnit do čistého disolučního média po případném vysušení a rozetření či jiné operaci zaměřené na rozrušení potenciální gelové struktury?

Komentáře

- vysvětlení symbolů, použitých v rovnici 24 na str. 52 je nejasné. Zejména definice „... y_{100} je popsán jako 100 % disoluce v daném čase“ není příliš výstižná

- u popisu lisování tablet se až na výjimky uvádí lisovací síla (např. 5 kN na str. 61) bez udání průřezu matrice. V tab. 7 je dokonce lisovací síla v kN vydávána za „lisovací tlak“. Jaký byl ve skutečnosti lisovací tlak (MPa)?

V Praze, 19. března 2022



prof. Ing. Petr Zámotný, Ph.D.