



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

Posudek oponenta disertační práce

Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko – technologická

Doktorský studijní program: Fyzikální chemie

Jméno studenta: Ing. Jana Romanová

Školitel: prof. Ing. Jiří Málek, DrSc.

Školitel specialista: Ing. Roman Svoboda, Ph.D.

Název disertační práce: Studium chování amorfních účinných látek

Oponent: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

**Pracoviště oponenta: Katedra farmaceutické technologie, Univerzita Karlova,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Aktuálnost řešené problematiky: Předložená disertační práce se zabývá velmi aktuálním problémem řady léčiv a tím je jejich nízká rozpustnost, omezující jejich biodostupnost. Tento problém lze řešit několika způsoby. V této práci je zvolena a zkoumána cesta převedení krystalické formy léčiva na formu amorfní, což přináší mnohonásobné zvýšení rozpustnosti.

Charakteristika disertační práce: Předložená disertační práce má klasické členění a je sepsána na 178 stranách, včetně literárních odkazů. Po literatuře následuje několikastránková obrazová příloha. Navíc je k práci přiložen rozšířený soubor komentovaných výsledků, které se týkají souvisejících témat, která nebyla z důvodu velkého rozsahu do disertační práce zahrnuta. Použitá literatura je relevantní, převážně aktuální, celkový počet odkazů je 114. Členění práce zahrnuje seznam publikovaných prací, úvod se zahrnutými cíly, teoretickou část, experimentální část, výsledky a diskusi, závěr a literární zdroje. Hlavním cílem práce byly studium a charakteristika kinetiky krystalizace modelového léčiva enzalutamid, jehož amorfizace probíhala v DSC, na vakuové odparce, extruzí tavením a sprejovým sušením. Testovány byly podmínky pro přípravu, zpracování a dlouhodobé skladování amorfního léčiva. Dalším cílem bylo testování disolučního chování amorfní a krystalické fáze a navržení formulace, která by zabránila rekrystalizaci amorfního léčiva.

Teoretická část práce (celkově 37 stran) sestává ze 7 kapitol, dále členěných na několik podkapitol, které jsou v přímé souvislosti s experimentální prací. Pojednává o amorfních léčivech, jejich dostupnosti, přípravě, stabilitě. Část teorie je věnována modelovému léčivu enzalutamidu a experimentálními metodám použitým k charakterizaci léčiva, a to z hlediska měření kinetiky krystalizace a hodnocení jeho pevnofázové stability. Další část je věnována problematice disoluce včetně analýzy a vyhodnocování disolučních profilů.

Experimentální část práce popisuje v první části metody přípravy amorfního enzalutamidu a také postupy stabilitních testů provedených u extrudovaného enzalutamidu. Dále jsou zde popsány všechny metody, kterými byl materiál charakterizován. V druhé části experimentu jsou popsány metody použité při studiu disoluční kinetiky amorfního i krystalického léčiva. Metodika experimentální části je sepsána přehledně s uvedením všech podstatných informací o průběhu experimentu.

Kapitola **Výsledky a diskuse** je členěna do dvou podkapitol, přičemž první podkapitola se zabývá vlivem metody přípravy na stabilitu amorfního enzalutamidu s ohledem na kinetiku krystalizačního procesu. Dále jsou zde diskutována kinetická data vzorků připravených extruzí a podrobeným krátkodobým i dlouhodobým stabilitním testům. Druhá podkapitola se zabývá výsledky disolučního chování krystalického a amorfního léčiva v práškové formě, kdy byla zjištěna rychlá krystalizace amorfního léčiva během práškové disoluce. Z tohoto důvodu byl k amorfnímu enzalutamidu přidán polymer HPMC AS, který měl stabilizovat léčivo v amorfní formě. Tato skutečnost byla potvrzena výrazně vyšším uvolněným množstvím léčiva z amorfního granulátu s HPMC AS.

V **Závěru** práce disertantka konstatuje, že léčivo je stabilní pouze za určitých podmínek a že hlavním aktivujícím podnětem krystalizace je mechanická aktivace povrchu např. pomocí mletí nebo drcení a že sprejově sušený produkt s největším povrchem (velikost částic 0,1 – 1 μm) krystalizoval pomaleji než mechanicky aktivovaná prášková frakce (20 – 50 μm). Toto bylo potvrzeno i v případě stabilitního testování. Modelováním kinetiky krystalizačního chování amorfního enzalutamidu a následným experimentálním ověřením kinetických predikcí bylo prokázáno, že nejspolehlivější predikci lze získat metodou DSC. Dále byl v práci potvrzen zásadní rozdíl v disolučním chování krystalického a amorfního léčiva, které se rozpouští rychleji. Zároveň byla ale zjištěna během práškové disoluce prakticky okamžitá krystalizace léčiva na povrchu amorfních částic, čímž byl benefit amorfního léčiva zrušen. Problém byl řešen přidávkou HPMC AS, která krystalizaci potlačila a opět zajistila mnohonásobně vyšší uvolněné množství léčiva než v případě krystalické formy.

Předložená disertační práce představuje velmi širokou studii amorfního léčiva III. třídy enzalutamidu. Z rozsahu práce plyne nutnost osvojení si řady experimentálních fyzikálně-chemických i technologických metod. Práce je psána čtivě a přehledně, je vypracována formálně s dostatečnou názorností (obrázky, grafy a tabulky), obsahuje jasně formulované myšlenky a závěry. Z práce je patrné, že autorka je na patřičné odborné úrovni a v tématice se dobře orientuje. Práce má výbornou jazykovou úroveň a obsahuje minimum překlepů.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

1. Anglické výrazy použité v práci by bylo vhodné vložit do úvozovek – např. str. 17 „first pass effect“, str. 18 – „shake-flask“ metoda, str. 35 – „spin coating“ atd.
2. str. 20 - Co jsou orální lékové formy? Kde se z nich uvolňuje a absorbuje léčivo? Která léčiva se absorbují v žaludku?
3. Mohla byste vysvětlit pojem micelární solubilizace? Jakých pomocných látek se týká?
4. str. 38 – U kterých 2 léčiv byla stanovena III. Třída dle GFA?
5. str. 48 – Proč jsou disoluční metody rozděleny dle USP a ne Ph.Eur? Připomínku mám k některým překladům, jako např. „průtočná cela“, pádelková metoda. Vhodnější překlad je průtoková cela, pádlová nebo míchadlová metoda.
6. str. 49 – zmiňujete „sink podmínky“ – Jaké to jsou podmínky?


7. str. 60 – Je zde popsána příprava „granulátu“ s amorfním léčivem a HPMC AS v různém poměru s použitím rozvolňovačla kroskarmelózy sodné (lépe sodná sůl kroskarmelózy). Jaký smysl má přidané rozvolňovačlo, které je v granulátech v různé koncentraci?
8. str. 61 – Jakého průměru a hmotnosti byly připraveny tablety? Byla řešena jejich pevnost?
9. str. 82 - Podle čeho byly voleny frakce materiálů připravovaných extruzí?
10. str. 83 - mnoho čísel v textu, které bylo vhodnější vložit do tabulky, jež by dané výsledky zpřehlednila
11. str. 110 - v 3. bodu závěru vnímám rozpor v tvrzení první a třetí věty. Můžete dovysvětlit?
12. str. 118 - Tab. 20 – množství krystalické fáze zpravidla roste s dobou skladování. Tomuto výsledku se vymyká předposlední hodnota u HME A2. Lze nějak vysvětlit?
13. str. 150 – 5. ř. – zde bych se vyhnula pojmu matricové tablety, který je používán pro tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva; tyto tablety obsahovaly superrozvolňovačlo, což signalizuje pravý opak, tedy tendenci zrychleného uvolňování.
14. Jaký je správný název látky Eutragit L100? Co je to chemicky?
15. Proč nebyly dělány stabilitní testy u sprejově sušených produktů?
16. Která metoda z použitých metod pro identifikaci krystalické fáze (DSC, SEM., IČ, Raman, NMR, XRPD) se jeví jako nejcitlivější a nejvíce vypovídající?

ZÁVĚR

Ing. Jana Romanová vypracovala vysoce kvalitní disertační práci, vyznačující se širokým metodickým záběrem a velkým kvantem získaných výsledků, které v práci kvalitně interpretuje. Některé výsledky byly publikovány ve 4 publikacích impaktovaných časopisů, takže obstály i v náročných oponentních řízeních. Disertantka je v jednom případě hlavní autorkou a třikrát spoluautorkou.

Závěrem konstatuji, že disertantka prokázala schopnost samostatné vědecké práce a její výsledky významným způsobem obohatily oblast výzkumu chování amorfních léčiv. Předložený spis splňuje z hlediska požadovaných kritérií nároky kladené na práce tohoto typu. Na základě výše uvedeného doporučuji, aby byla předložená disertační práce přijata k obhajobě jako podklad pro udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové 10. 3. 2022


doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.