

Posudek oponenta na diplomovou práci

Autor práce: Bc. Petra Veselá

Název práce: Studium krystalových forem farmaceutických substancí pomocí NMR spektroskopie pevného stavu

Oponent a jeho pracoviště: Ing. Jiří Brus, Ph.D.
Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd ČR,
Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6

Poř. číslo	Kritérium hodnocení	Body (0-3)
1	celkový rozsah diplomové práce (doporučení pro teoretickou část do 1/3 celkového rozsahu), vyváženost rozsahů jednotlivých částí a jejich strukturovanost	3
2	kvalita literární rešerše (množství použitých původních pramenných zdrojů, vhodnost výběru)	2
3	výstižnost formulace základního problému a cílů podle zadání práce a poznatků z literární rešerše	2
4	logika postupu při vlastní výzkumné práci	2
5	úplnost popisu používaných metodik	2
6	experimentální náročnost práce	2
7	úroveň zpracování experimentálních dat	2
8	úroveň diskuse – interpretace výsledků, zařazení do kontextu v literatuře.	2
9	úroveň souhrnu (i v angličtině)	2
10	grafická úprava textu a obrázků	1
11	jazyková a stylistická úroveň, respektování platného názvosloví	2
12	správnost a úplnost legend u obrázků a tabulek (srozumitelnost bez zřetele k ostatnímu textu, vysvětlení značek, jednotky uváděných veličin)	2
13	správnost používání citačních odkazů (přítomnost necitovaných údajů, dodržování jednotného stylu citací, používání oficiálních zkratk časopisů)	2
Celkem bodů		26

Známka B max 39

Komentář k práci, připomínky a dotazy

Předložená práce je věnována popisu polymorfismu krystalických látek pomocí NMR pevné fáze a kvantově chemických výpočtů. Práce se zejména věnuje vlivu krystalového pakování na složky tenzorů chemického posunu. Jedním z cílů práce také bylo posoudit vypovídací hodnotu různých typů kvantově chemických výpočtů. Vzhledem k tomu, že polymorfismus farmaceutických substancí je pečlivě sledován v celém procesu vývoje, výroby, skladování a aplikace léčiv, je snaha pochopit vztahy mezi chemickou strukturou látky a rozsahem polymorfního chování, případně ho

předpovídat trvalým předmětem vědeckého zájmu. Proto považuji zpracované téma za vědecky aktuální a poznání nových zákonitostí v této oblasti za potenciálně velmi užitečné.

Úkoly vytčené na straně 1 jsou ambiciózní a je potěšitelné, že se jich autorka zhostila na velmi dobré úrovni. Rozsah jednotlivých částí předložené diplomové práce je dobře zvolen, přičemž řešeršní část splňuje principiální požadavky na uvedení čtenáře do problematiky a v zásadě shrnuje stav současných znalostí. Rozsah zpracované literatury považuji za dostatečný. V úvodní části na stránkách 2-17 je čtenář seznámen se všemi informacemi, metodami a postupy, jež jsou podstatné pro analýzu a diskusi získaných dat.

V části experimentální jsou ve stručnosti shrnuty nejen podmínky měření NMR spekter pevného stavu, ale i podmínky a parametry prováděných kvantově chemických výpočtů. Oceňuji testování parametru E_{cutoff} (maximální energie, která určuje přesnost výpočtů báze planárních vlnových funkcí). Jsem však poněkud na rozpacích z označení tohoto parametru jedním slovem „Ecutoff“. Dále mám drobnou poznámku k testování SCF parametru. V grafu 2 na straně 20, jsem nenašel žádnou závislost. Proto tvrzení že, z grafu je opět patrné, že při úrovni *fine* hodnoty chemického stínění konvergují, považuji za optimistický. Parametr SFC spíše nemá žádný vliv. Možná se ale mýlím, a proto prosím autorku o komentář. Oceňuji také část věnovanou přepočtu chemického stínění na chemický posun a především referencování vypočítaných hodnot.

Pokud jde o vlastní výsledky práce, tak autorka zpracovala značné množství vypočítaných dat a parametrů a zpracovala je do poměrně přehledných tabulek. Na straně 29 se autorka začíná zabývat klastrovým přístupem pro výpočet hodnot chemických posunů a hledá minimální počet molekul v klastru, který by již poskytoval dobrou shodu mezi experimentálními vypočtenými hodnotami chemického posunu. Autorka uvádí, že ke konvergenci dochází, je-li počet molekul v klastru alespoň 15. Podobný test uváděný v práci kolegy M. Dračínského (ref. 32) provedený pro jinou malou organickou molekulu, isocytosin, však žádnou konvergenci nenaznačuje. Může autorka tento fakt nějak diskutovat? Lze tyto rozdíly přisoudit jiné metodice referencování? K tomu se pojí i můj druhý dotaz související s porovnáváním kvality výstupů získaných GIPAW přístupem programu CASTEP a klastrovým přístupem Gaussian09 (strana 32). Je nějaký důvod, proč by právě ketoizomery kyseliny 2-thiobarbiturové měly být lépe popsány klastrovým přístupem, zatímco enolizomery GIPAW výpočty v programu CASTEP?

Se zobecněním uvedeným na straně 37, tedy že oba výpočetní přístupy jsou srovnatelné, lze na základě získaných údajů souhlasit. Je však nutné mít na paměti, že v této práci jsou předmětem zkoumání relativně malé a rigidní molekuly. Domnívá se autorka, že obě metody budou srovnatelné i s rostoucí velikostí molekul a krystalografickou složitostí zkoumaných systémů?

V poslední části diplomové práce autorka velmi detailně popisuje vliv strukturních změn na jednotlivé složky tenzoru a to téměř pro každý atom každé formy kyseliny 2-thiobarbiturové. Díky tomu byl získán rozsáhlý soubor dat, který lze využít pro strukturní charakterizaci neznámých krystalových modifikací podobných sloučenin pomocí NMR spektroskopie pevného stavu. Zde se též jednoznačně prokázaly výhody klastrového přístupu při zkoumání vlivu molekulárního balení na složky tenzoru chemického stínění. Závěry formulované autorkou na straně 68 považuji za vnitřně konzistentní a vyplývají ze získaných dat.

V předložené práci jsem tak nenalezl žádné výrazně slabé místo, a proto považuji předloženou práci za vědecky velmi hodnotnou a celkově ji hodnotím kladně. Lze konstatovat, že autorka prokázala schopnost orientovat se v odborné literatuře a zpracovat poměrně značné množství experimentálních dat a vyvodit z nich správné závěry. Dle mého soudu předložená práce splňuje veškeré požadavky, které jsou kladené na diplomovou práci.

Závěr: Předloženou diplomovou práci doporučuji přijmout k obhajobě a hodnotím ji stupněm B, na stupnici A až F, kde A je výborná práce a F je práce zcela nedostatečná.

V Praze dne 31.05.2012

.....
podpis