

Oponentský posudek habilitační práce

PharmDr. Lucie Chocholoušové Havlíkové, Ph.D.

(Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, 2018)

## STABILITA LÉČIVÝCH LÁTEK Z POHLEDU ANALYTICKÉ CHEMIE

Předkládaná práce je komentovaný soubor článků v mezinárodních vědeckých časopisech, kde je kandidátka první autorkou či spoluautorkou. V úvodním komentáři autorka definuje problematiku léčivých přípravků z pohledu analytické chemie s ohledem na stabilitu, stresové testy, stabilitu indikujících metod, analytické hodnocení profilu nečistot a oxidační procesy.

Vzhledem k šíři témat všech uváděných publikací kandidátka použila v komentáři (kapitola 4) určitou klasifikaci, podle mého názoru však, v některých místech, poněkud na úkor přehlednosti. Na druhé straně nutno podotknout, že uváděné články publikované v recenzovaných časopisech již prošli oponenturami, takže další hodnocení (např. tento posudek) je spíše rozšiřujícím komentářem resp. obsahuje pravděpodobně opakující se dotazy, které možná již zazněly a byly uspokojivě vyjasněny.

Oceňuji Definici pojmů na str. 16, ale možná chybí některé další nejednoznačné pojmy jako např. na str. 34 uváděná „citlivost“. Dále bych uvedl, že v komentáři uváděné pojmy **správnost** a **přesnost** (str. 33, str.40 Tab.4) byly podle mezinárodní metrologické terminologie již v roce 2009 redefinovány na **přesnost** a **preciznost** (VIM 3:2007 International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms) <https://www.nist.gov/sites/default/files/documents/pml/div688/grp40/International-Vocabulary-of-Metrology.pdf>

a tudíž by měly být takto používány i v české terminologii.

Po formální stránce jsem v práci nezaznamenal větší množství překlepů, snad jen:  
Str. 81 ř. 3: nepoužita kurzíva v chemickém názvosloví „p-chloraniline“

Str. 83 ř. 25: počáteční mezera navíc „, Deeper...“

K uváděným pracem mám několik dotazů:

1/

V Článku 2

Matysova, L., Solich, P., Marek, P., Havlilova, L., Novakova, L., & Sicha, J. (2006). Separation and determination of terbinafine and its four impurities of similar structure using simple RP-HPLC method. *Talanta*, 68(3), 713-720. doi:10.1016/j.talanta.2005.05.013

autoři uvádějí na str. 719 (4. odstavec): „*It was investigated that mobile phase composition had very strong influence on peak retention and separation...*“ Přesto v následující závěru je uvedeno, že metoda byla validována. Není to v rozporu s doporučením ICH, které uvádí : “*The evaluation of robustness should be considered during the development phase...* “. Za jakých podmínek (objektivních kritériích) by nedostatečná robustnost neumožnila validaci metody a vedla k nové optimalizaci?

2/

V článku 6

Citova, I., Havlikova, L., Urbanek, L., Solichova, D., Novakova, L., & Solich, P. (2007). Comparison of a novel ultra-performance liquid chromatographic method for determination of retinol and alpha-tocopherol in human serum with conventional HPLC using monolithic and particulate columns. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 388(3), 675-681. doi:10.1007/s00216-007-1237-8

jsou srovnávány 3 různé typy kolon o různé délce z několika hledisek včetně ekonomického, což se zdá obtížné; nicméně závěrem uvádíte, že dva z těchto tří systémů (UPLC a monolitická kolona) jsou ideální pro laboratorní analýzy velkých počtů vzorků. Měl třetí systém (klasická částicová kolona) přesto nějakou výhodu?

I v dalších člancích optimalizujete separační metody, srovnáváte různé systémy, ve většině z nich jsem většinou nenašel kritérium účinnost (počet teoretických pater) resp. H (výškový ekvivalent teoretického patra). Proč? Kdy toto kritérium použít či ne?

3/

V článku 9

Matysova, L., Havlikova, L., Hajkova, R., Krivda, A., & Solich, P. (2009). Application of HILIC stationary phase to determination of dimethindene maleate in topical gel. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50(1), 23-26. doi:10.1016/j.jpba.2009.03.032

Můžete popsat, jak jste získali optimální složení mobilní fáze 87.5 : 17.5 %(v/v) ? Použili jste optimalizaci pomocí „multivariable approach”, MVA (simplex, umělé neuronové sítě... apod) ? Jaká byla robustnost metody z hlediska složení mobilní fáze?

4/

V článku 32

Havlikova, L. C., Urbanova, M., Chocholou, P., & Solich, P. (2017). Novel Dispersed Sorbent Sorptive Extraction Method for the Chromatography Profiling of Active Substances in Ginger. *Food Analytical Methods*, 10(4), 1016-1023. doi:10.1007/s12161-016-0662-8

byla technika DSSE aplikována na prekoncentraci gingerolů ze zázvoru, což jsou dosti polární analyty. Uvádíte, že konečná eluce byla provedena methanolem. Dal by se stejný prekoncentrační systém (sorbent + eluent) použít na sacharidy? Nebo byste vzhledem k rozpustnosti pro takový případ doporučila jiný systém?

Přes výše uváděné komentáře a drobné výtky považuji za rozhodující fakt, že obsáhla publikační činnost, kde je kandidátka hlavní autor nebo spoluautor, prošla recenzním řízením a bezpochyby svědčí o autorčině odborné kvalitě. Proto, podle mého názoru, tato habilitační práce splňuje požadavky na habilitační práci kladenou a práci doporučuji k obhajobě.

14. 11. 2018  
doc. RNDr. Jiří Pazourek, Ph.D.  
Ústav chemických léčiv FaF, VFU Brno

