

Oponentský posudek

Habilitační práce PharmDr. Jitky Mužíkové, Ph.D.

Suchá pojiva v přímo lisovaných tabletách

Charakteristika práce

Habilitační práce PharmDr. Jitky Mužíkové, Ph.D. se zabývá aktuální problematikou technologie přímého lisování resp. použití suchých plniv ve formě monokompozitů i směsí včetně tzv. společně zpracovaných pomocných látek (CPE) užívaných v této technologii. Práce je předložena ve formě souboru 14-ti impaktovaných publikací za období 2007 – 2019 a krom jediné je zde Dr. Mužíková i hlavním autorem. Řada publikací vznikla ve spolupráci s externím pracovištěm, Katedrou fyzikální chemie dřívější VŠCHT, dnes fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice. Doktorka Mužíková se touto problematikou zabývá již od počátku 90. let, kdy se nejprve věnovala monokompozitním suchým plnivům a s příchodem CPE kontinuálně přešla i na jejich výzkum.

Habilitační práce je rozdělena do dvou částí. První část tvoří 85 číslovaných stran a uvádí do dané odborné problematiky včetně komentářů k jednotlivým publikacím. Cituje z 208 literárních zdrojů z ranku odborných publikací včetně firemní literatury. Druhou, nečíslovanou část, tvoří příloha ve formě plného znění jednotlivých vědeckých publikací. Obsahově je první část dále tematicky rozdělena na teoretickou část, popisující monokompozitní i směsná plniva, a na část věnující se komentářům k publikacím, která je analogicky členěna na studium lisovatelnosti tabletových směsí s monokomponentními a následně směsnými plnivy.

Originalita práce

Ohledně posouzení originality habilitační práce, vycházející z výsledků analýzy za použití systému TURNITIN, resp. z porovnání shody s dostupnými texty, považují za přirozené, že autorka vychází z teoretických a praktických závěrů jí vedených studentských kvalifikačních prací. Vedoucí kvalifikačních prací bývá nositelem „know-how“ a práce slouží nejen k publikacím, ale i k výchově budoucích farmaceutů. Podle citací dle normy ČSN ISO 690:2011 je vedoucí prací i povinně uváděn vedle studentů, autorů prací. Nalezené shody v textech jsou navíc opřeny o primární literaturu, odkud zdroje pochází, a nejsou invencí daných studentů, natož třetích osob. Jde v podstatě o překlad. Invencí vedených studentů může být především experimentální část a její hodnocení. Využití výsledků experimentálních prací vedoucími, pokud vím, nikdy nebylo předmětem sporu. Práci Dr. Mužíkové proto považují za originální.

Univerzita Karlova	6451
Přijato: 11.11.2019 v 09:07:21	Odbor
Č.j.: UKFaF/314960/2019	
Č.dop.: RR252371807CZ	Zprac.
Listů: 6 Příloh: 2	
Druh: písemné	



Komentář k práci

Jako bývalý průmyslový farmaceutický technolog mohu dosvědčit, že téma práce je navýsost potřebné, i když z akademického pohledu nevděčné. Komparační výzkum excipientů bez tematického přesahu obvykle nebývá přijímán do vysokoimpaktivních časopisů. Navíc vývojoví pracovníci ve farmaceutickém průmyslu, kteří mají z takovýchto publikací největší benefit, mívají publikační „ban“ a takovéto práce nebývají citovány, přičemž citovanost je jednou z adorovaných kritérií v akademické sféře. Autorka však v daném tématu prokázala svoji erudici, o čemž svědčí i to, že je více jak z 90 % (!) první autorkou předložených publikací na WOS. Analogicky je to možné konstatovat i o jejich pracích indexovaných na SCOPUS, které autorka povšechně zmiňuje v závěru své práce. To už samo svědčí minimálně o velkém penzu vynaložené práce a námahy a značném přehledu v dané problematice.

Připomínky

Formální náležitosti

Práce je ucelená a systematicky tříděná. Informace ze závěru, kde autorka teprve seznamuje se svým výzkumem a koncepcí práce, by podle mne měla být již v úvodu, kde by čtenáře uvedla do náležitého kontextu. Uvítal bych i číslování příloh, jelikož v obsahu pak mají jednotlivé práce stejné číslo stránky (84 resp. 85). Díky této absenci se čtenář až v závěru práce (s. 62) seznamuje s dalšími příloženými vědeckými publikacemi, které navíc nejsou v textu diskutovány a tvoří součást nečíslované přílohy. Rovněž bych uvítal odlišení hlavních číslovaných nadpisů, jelikož podnadpisy jsou ve srovnání s nimi mnohem výraznější, což – alespoň pro mne - zhoršilo orientaci v textu. Doporučoval bych v některých částech i jednotlivá čísla citací vkládat kontinuálně do textu a nikoliv souhrnně pod obsáhlejší kapitoly (např. kapitola 1.1.1, kde je v závěru deset odkazů; jinde také, ale již v menší míře). Práce podle mého soudu mohla být z těchto důvodů po formální stránce vhodněji synchronizována.

Odborné náležitosti

Jelikož autorka předložila soubor publikací, které prošly náročným oponentním řízením, mám zde ulehčenou práci. Přesto si dovoluji vložit svůj komentář, týkající se především teoretické části. Autorka často užívá formu kategorických tvrzení. Například na str. 21 uvádí, že při koncentraci API nad 20 % je u MCC „nutné“ mazadlo. Mazadlo je zde jistě potřebné, ovšem záleží na druhu API, resp. na jejich případných lubrikačních vlastnostech. Stejně tak u výroby CPE na str. 24 jsou uvedeny metody výroby „sprejové sušení, precipitace, krystalizace nebo granulace“. Metod je ovšem mnohem více, třeba společná extruze, odpařování rozpouštědla apod. Také ne vždy sprejové sušení vede ke sférickým částicím (str. 25). Je pravdou, že hydrofobní mazadla se obvykle nepoužívají do šumivých tablet, ale mluvit, že je „nelze použít“ z důvodu prodloužení rozpadu je příliš kategorické (str. 37). U podobných výčetových konstatování se obvykle najdou buď další (byť někdy minoritní) příklady či kategorie nebo alespoň výjimky potvrzující pravidlo. Obecně bych zde proto doporučoval formulace jako „nejčastěji, obvykle, zpravidla“ apod. Nesouhlasím s tvrzením na str. 7, že přímé lisování je „prašnější proces“. Mnohem více prachu vzniká například při fluidním sušení a následné egalizaci granulátu (velmi častá kombinace přípravy tablet). Rovněž nesouhlasím, že „nelze“

v přímém lisování používat mikronizovaná léčiva (str. 7). Někdy mikronizace léčiva (např. při adhezi na částice plniva) naopak zlepšuje vlastnosti tabletovin a zvyšuje uniformitu rozptylu léčiva ve směsi. V těchto případech může ale jít o věc názoru jednotlivých autorů, kteří jsou zde citováni, a nepovažuji to za systémové chyby.

Doporučení

Velmi kladně hodnotím úspěšné spolupráce autorky s externími pracovišti. Jako absolvent FaF UK v Hradci Králové i jako farmaceutický technolog si ale velmi dobře uvědomuji velký osobnostní i přístrojový potenciál Katedry farmaceutické technologie, který by dle mého názoru šlo potencovat propojením na katedře již zpracovávaných témat. Doporučil bych proto autorce v její cestě, kterou naznačuje v závěru, například do svého výzkumu zahrnout i další možné „in house“ druhy hodnocení CPE, jako jsou moderní metody sledování tokových vlastností, zátěžové studie směsí i výlisků za využití interakcí například na základě hodnocení DSC. Případně své výzkumy doplnit i sledováním parametrů mísení a obsahové stejnoměrnosti, což je u přímého lisování dnes z hlediska farmaceutického průmyslu stěžejní.

Otázky k práci

1. Autorka v teoretické části mluví o „tokových“ a „sypných“ vlastnostech jednotlivých pomocných látek. Chtěl bych se zeptat, zda tyto charakteristiky považuje za synonymní, případně za odlišné? V případě, že je odlišuje, mohla by tuto rozdílnost velmi krátce vysvětlit ve vztahu k předpokládaným vlastnostem výlisků?
2. V některých publikacích (1 – 2) bylo k hodnoceným plnivům přidáno relativně objemné množství mikrokryсталické celulosy. Neobává se autorka, že markantní podíl látky s vysokou plastickou deformovatelností může poněkud potlačit hodnocené vlastnosti testovaných pomocných látek (například laktosy)?
3. V práci č. 13 autorka uvádí, že disoluci výlisků s obsahem tramadolu srovnávala na základě jejich analogické pevnosti v tahu. Tomu rozumím tak, že musela být aplikována taková lisovací síla, aby tyto hodnoty egalizovala. Nebylo by však mnohem více vypovídající slisovat tyto směsi identickým tlakem, aby vynikly kvalitativní rozdíly jednotlivých komponent?

Celkové zhodnocení

V předložené práci podle mého názoru autorka prokázala své letité zkušenosti z vědního oboru „Farmaceutická technologie“, projevila schopnost tematicky i systematicky pracovat s vědeckými poznatky včetně jejich zužitkování a interpretace. Množství prvoautorských článků (drtivá většina všech publikací Dr. Mužíkové) a věrnost svému tématu svědčí i o její houževnatosti a péli.

Předloženou habilitační práci proto doporučuji jako podklad pro habilitační řízení.

V Brně 7. 11. 2019


doc. PharmDr. Aleš Franc, PhD.