

Oponentský posudek

Disertační práce

Mgr. Žofie Jarolímová: Studium sypného a konsolidačního chování binárních směsí Celet a plniva pro přípravu vícevrstvých tablet

Charakteristika práce

Disertační práce Mgr. Žofie Jarolímové se zabývá aktuální problematikou vztahu fyzikálních vlastností prášků a vlastností lékové formy, resp. vlivem sypných, konsolidačních a kompaktačních vlastností a chování farmaceutických práškových směsí na výrobu pevných lékových forem a jejich kvalitu. V užším slova smyslu se jedná o studium chování sférických pelet z mikrokrystalické celulózy jako potenciálního nosiče pro léčivou látku ve vícevrstvých tabletách, a jejich binárních směsí s různou koncentrací mikrokrystalické celulózy. Autorka dospěla k závěru, že lisovací síla 10 kN, množství pelet v rozmezí 50 – 70 % v binární směsi s mikrokrystalickou celulózą, vede k vhodným výliskům s pevností 0,6 – 1,0 MPa a axiální relaxací do 20 %. Jedná se o experimentální práci podloženou dvěma prvoautorskými impaktovanými publikacemi, sedmi přednáškami a pěti postery.

Formální stránka

Disertační práce je rozdělena do dvou částí. První, teoretickou část, tvoří 50 stran a je rozdělena do čtyřech kapitol: charakterizace částic, sypné chování, konsolidační chování, lisování a vlastnosti tablet. Praktickou část tvoří 67 stran, je složena z osmi kapitol, kde kromě klasického popisu použitých surovin a metodiky je uvedena charakterizace částic, příprava směsí, sypné a konsolidační chování a hodnocení lisovacího procesu. Následuje obsáhlá a podrobná diskuse a závěr. Práce má celkem 120 stran a vychází ze 158 recentních literárních zdrojů. Je psána vědeckým jazykem, prakticky bez chyb, čerpá ze starší i z recentní literatury, což je u tohoto tématu potřebné, a po formální stránce splňuje běžná kritéria kvalifikační práce tohoto typu.

Komentář k práci

Popisem chování farmaceutických prášků ve vztahu k lisovacím vlastnostem se farmaceutická technologie zabývá již dlouhodobě. Existuje zde však jisté napětí mezi akademickou obcí a průmyslovými farmaceuty, které i autorka ve své práci reflektuje. Technologové ze své praxe vědí, že klasické lékopisné metody jen velmi omezeně vypovídají o skutečném chování např. tabletovin, a proto se dožadují metod, které by mohly práškové směsi charakterizovat praktičtěji a odhadovat jejich vlastnosti ve vztahu k procesu lisování. Sem patří i metody, které autorka jak teoreticky, tak prakticky ve své práci zmiňuje. Zatím se tyto metody, pokud vím, uplatňují v praxi velmi omezeně. Domnívám se proto, že práce, jako je tato, by se mohla stát odrazovým můstkem pro prohloubení onoho pověstného hesla, které měla vždy FaF UK jako své krédo: „farmaceutické vědy praxi, farmaceutická praxe vědě“. Tato premisa je zároveň i úhlem pohledu, se kterým přistupuji k dané, extenzivněji pojaté disertaci.

Připomínky

Jelikož autorka vychází z publikací, z nichž ty stěžejní prošly buď náročným recenzním řízením nebo byly podrobeny diskusi v rámci odborného pléna, mám nyní v tomto směru značně usnadněnou činnost. Přesto si dovoluji poukázat ně několik málo věcí. Ačkoliv je text přehledný, podle mého názoru by neškodilo jej někdy (snad více v teoretické, ale i praktické části) uvodit dílčími podnadpisy, nebo v textu nějak odlišit důležité termíny, např. *dynamický sypný úhel* nebo *pyknometrická hustota* (i když některým jsou později věnovány samostatné nadpisy). V textu se lze setkat i s drobnějšími diskrepancemi. Například u rovnice 13 bych uvítal explicitní uvedení, co je to *ERa* a v jakých jednotkách je použita síla (u jiných rovnic to uvedeno je). U výčtu použitých surovin (kap. 7.1) jsou uvedeny pouze generické názvy, ale slušelo by se uvést i chemický název, se kterým se v pozdějším textu operuje. Když se např. v textu objevuje „sedm typů laktóz“ (s. 58), nemusí být zřejmé, co je tím myšleno, a vysvětlení je až na straně 62. Když se v úvodu píše, že v práci bylo použito „více než 20 práškových excipientů využívaných v tabletách a jejich binárních směsí...“ zřejmě se tím myslí 20 prášků z excipientů včetně jejich binárních směsí, což nemusí být zřejmé, jelikož specifikovaných jich je pouze 11. Možná by mohlo být přehlednější oddělit zvlášť přípravu směsí (kap. 7.3.2) od metod jejich hodnocení, které jsou součástí stejné kapitoly 7.3, ale uvědomuji si, že i toto má svoji logiku. U obrázku 13. z elektronového mikroskopu bych uvítal čitelnější údaje (např. měřítko a zvětšení, což se dá upravit zvětšením na monitoru, ale nikoliv v tištěné podobě). Při popisu závislostí autorka uvádí veličinu R^2 jednou jako korelační koeficient (např. str. 72, 78), jindy jako koeficient determinace (např. str. 88, 98), což je zavádějící. Tyto drobné komentáře nijak nesnižují kvalitu prezentovaných výsledků.

Doporučení

Doporučil bych autorce další spolupráci s farmaceutickým průmyslem a pokusit se aplikovat velké penzum získaných odborných znalostí při vývoji, hodnocení a výrobě léčivých přípravků. Jako bývalý průmyslový technolog si ale velmi dobře uvědomuji, že to nemusí být snadnou záležitostí.

Otázky k práci

1. Mohla by autorka blíže vysvětlit, jakou technologií by se z Celet a práškových excipientů lisovaly tablety o více vrstvách a jak by došlo k zapracování účinné látky?
2. Pokud jsem správně pochopil, u lisování směsí a posuzování lisovacích charakteristik nebyl použit vnitřní ani externí lubrikant. Nemohlo docházet například k nějakému typu „drhnutí“ výlisku a zkreslení nějakých hodnocených charakteristik?
3. Prosim o vysvětlení rozdílu mezi korelačním koeficientem a koeficientem determinace a rovněž uvedení, kde byl případně v práci chybně použit název nebo symbol. Jakých hodnot musí indexy dosahovat, aby potvrdily u daných metod závislost?
4. Mohla by autorka sdělit, které z uváděných metod (kromě lékopisných) se již užívají v praxi a jak konkrétně zlepšují dosavadní vývoj, případně výrobu lékových forem?

Celkové zhodnocení

Text předkládá velké množství práce, kvalitně odvedené, přičemž využívá moderních metod hodnocení, které si zatím zřejmě hledají cestu k širšímu využití. V předložené práci disertantka podle mého názoru prokázala jak teoretické, tak praktické znalosti z oboru „Farmaceutická technologie“. Předloženou disertační práci proto doporučuji jako podklad k udělení titulu Ph.D.

V Brně 13. 8. 2021

doc. PharmDr. Aleš Franc, Ph.D.