

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Jakub Křikava**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Konzultant/ka: Mgr. Daniel Pěček

Oponent/ka: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Název práce: **Studium kompatibility pomocných látek a léčiva v tabletovinách**

Rozsah práce: 73 stran, 40 obrázků, 8 tabulek, 47 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce se zabývá aktuálním a prakticky velmi přínosným tématem hodnocení kompatibility pomocných a léčivých látek v tabletovinách. Nicméně teoretická část práce obsahuje stylistické chyby, překlepy, technologicky nevhodné nebo nepřesné pojmy (kapsle, tvrdost tablet, rozlámat tablety a podobně) a vyskytují se zde i faktické chyby a nepřesnosti, které jsou podle mého názoru ve většině případů způsobeny špatným nebo nepřesným překladem anglického textu. Také jsou zde nesrovnalosti v citované literatuře (viz připomínky). V experimentální část jsou sepsány metodiky použité pro hodnocení práškových směsí a tablet. Především u popisu přípravy binárních směsí, tabletovin a tablet jsou zde nesrovnalosti a není např. zcela jasné, jakou hmotnost měly tablety nebo jaký byl poměr složek (viz připomínky). U záznamů termogramů jsou popisky i vzhledem k velikosti textu v obrázku někdy matoucí a hůř čitelné. Výsledky jsou diskutovány na základě zjištěných dat a také v kontextu s dostupnou literaturou, i když i zde bych v některých případech uvítala podpoření informací dalšími zdroji.

Dotazy a připomínky:

Jak již bylo uvedeno výše, v textu se vyskytují nepřesná tvrzení a technologicky ne příliš vhodné výrazy např.: na str. 12 je uvedeno, že po suché granulaci následuje briketace, ale briketace je jednou z možností suché granulace a ne následující proces; glukosu a sacharosu bych na základě jejich vlastností neoznačila jako vhodná plniva pro přímé lisování (str.13); HPMC je činidlo pro formy léčiv s kontrolovaným uvolňováním - činidlo není úplně vhodné označení (str.14); částice kluzných látek mohou rozrušit vazby (str. 15) - nerozruší ale zabraňují jejich tvorbě; tvrdost a pevnost tablet (str. 16) - jsou to dvě různé vlastnosti, u tablet se hodnotí pevnost; rozvolňovačla jsou hydrofilní nebo amorfnní polymery (str. 19) - látka je hydrofilní nebo hydrofobní popřípadě amorfnní nebo krystalická a další.

Nepřesné překlady: str. 15. 2. věta v prvním odstavci; parametr D u rovnice č. 1 není parametr přístroje ale průměr matrice; CF u rovnice 2 se označuje jako drtící síla; Janssenova konstanta je v textu na str. 24 uvedena jako Jenssenova

V kapitole 6.6 Vzájemné interakce pomocných látek a API je uvedeno, že jsou zde shrnuty poznatky o inkompatibilitách pomocných látek a API, které mohou souviset s pevností tablet. V první části kapitoly ale není zmínka o API a ve druhé části není zmínka o pevnosti, název je tedy zavádějící.

Na str. 18 je u části o Neusilinu uveden zdroj č. 25, ale tyto informace se zde nevyskytují. Odpovídaly by zdroji 18, který je zmíněn výše. Podobně na str. 24 v posledním odstavci postrádám zdroj na konci odstavce, protože informace nesouvisí s předchozím zdrojem 43.

Poměr složek IBU:KK 1:0,074 není podle mého názoru správný (tedy pokud se postupovalo podle uvedeného výpočtu na základě hodnot z tabulky 2).

Z popisu přípravy vzorků mi není zcela jasné, jakou hmotnost měly tablety nebo jaký byl poměr složek. Pokud měly tablety hmotnost 800 mg (jak je uvedeno na str. 28 v postupu), tak na základě tabulky 2 už nemohou obsahovat žádnou pomocnou látku, protože hmotnost API je 800 mg/tbl. A nebo tablety neobsahují 800 mg API, ale jen zbylý podíl po odečtení pomocné látky a v tom případě neodpovídají poměry v tabulce 1 (poměry jaké byly v původních tabletovinách). Postup výpočtu by bylo vhodné v rámci obhajoby vysvětlit.

U obrázku 7 by bylo vhodné mít osu x ve stejném měřítku jako např. u obr. 6 nebo 8.

U vzorku Tckp2 a jeho SSA je anomálie v hodnotách pouze u měření rozdrcených tablet. U celých tablet hodnoty se stresováním klesají. Pokles a následné zvýšení u obou forem je zaznamenáno u vzorku Tckk3,7b. Bylo by vhodné specifikovat, které hodnoty jsou myšleny.

Vzhledem k výše uvedeným připomínkám k práci doporučuji errata.

Dotazy:

1. Pokud zkouška tablet proběhla ihned po vylisování, znamená to, že tam nebyl žádný časový odstup (např. 24 h)?
2. Z jakého důvodu byl hodnocen SSA u rozdrcených tablet? Výsledky nejsou v práci diskutovány.
3. Na termogramech na obr. 11 a 12 je v oblasti okolo cca 300 °C vyhodnocen exotermní pík. Čemu tento pík odpovídá? U ostatních měření se takto výrazný exotermní pík nevyskytuje.
4. Byly pomocí MDSC hodnoceny také samotné kluzné látky? V diskuzi je uváděno, že např. na obr. 13 je v rozmezí teplot 81-118 °C endoterma odpovídající čistému MgSt nebo na obr. 30 endoterma KP. Čím je to podloženo?
5. Na str. 51 je uvedeno, že větší lisovací síla podporuje vznik krystalických příměsí, ale zároveň že nedochází k interakcím mezi IBU a MCC a nemění se ani teplota tání a entalpie. Jaké příměsi tam mohou vznikat a jak se to určí z termogramu?

6. Odpovídá endotermní pík na obr. 22 je v oblasti okolo 180 °C MCC? Pokud ano, došlo tam k výraznému snížení teploty oproti poměru IBU:MCC 1:1. Čím to může být způsobeno. Čím mohou být obecně způsobeny změny teplot nebo entalpie na záznamech DSC?
7. Čím si vysvětlujete přítomnost T_g a tím amorfni složky u kompletních tabletovin a ne u binárních směsí?
8. Jak bylo měřeno DSC tablet?
9. Jak byl stanoven podíl amorfni a krystalické složky (tab. 8)? Neměl by být vždy součet těchto dvou složek 100 %? Pokud tam není amorfni podíl, předpokládala bych 100% krystalickou látku.
10. Daly by se případné interakce mezi pomocnými látkami a léčivem odvodit např. z chemické struktury?

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

1. září 2022

podpis oponenta/ky