



VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO
FARMACEUTICKÁ FAKULTA
ÚSTAV TECHNOLOGIE LÉKŮ

Oponentský posudek disertační práce

PharmDr. Sylva Klovřzová

**FORMULACE TEKUTÝCH PEDIATRICKÝCH PŘÍPRAVKŮ
V PODMÍNKÁCH NEMOCNIČNÍ LÉKÁRNY**

Předložená disertační práce se zabývá aktuální problematikou přípravy léků pro pediatrickou populaci. Ta zahrnuje skupinu pacientů v širokém věkovém intervalu s výrazně odlišnými požadavky z hlediska optimální lékové formy, dávkování apod. Na trhu sice již existují dětské léčivé přípravky, avšak je jich poměrně málo a zdaleka nepokryjí požadavky pediatrů. Proto snaha autorky vyvinout vyhovující léčivé přípravky pro magistraliter přípravu s ověřenou stabilitou je obzvláště přínosná.

Práce, čítající 96 stran, začíná podrobně popsáním cílem práce následovaným úvodem, teoretickou částí, třemi experimentálními kapitolami, věnovanými jednotlivým formulacím, závěry, přehledem publikační činnosti a seznamem citované literatury. Práci doplňuje rozsáhlá kapitola Přílohy (95 str.), prezentující intenzivní publikační činnost autorky (1 monografie, 11 článků, z toho 5 s IF, 5 posterů s abstrakty na konferencích a 2 lékopisné články).

Teoretická část stručně shrnuje legislativní aspekty individuální přípravy léčivých přípravků v ČR, dále se věnuje problematice pediatrické populace a její specifikům, uvádí zde i základní požadavky pro pomocné látky určené k přípravě pediatrických léků. Samostatná podkapitola je pak věnována otázkám stability perorálních tekutin.

Experimentální podstata práce, dokumentující průběh formulace kapalných pediatrických přípravků, je uvedena ve třech samostatných kapitolách, věnovaných jednotlivým přípravkům. Každá kapitola obsahuje popis vlastností konkrétní léčivé látky, stručný přehled prací prováděných v oblasti formulace kapalných přípravků s daným léčivem, materiály a metodiku a výsledky spojené s diskuzí. Takové rozdělení umožňuje snadnou orientaci v jednotlivých výsledcích, avšak diskutabilní, zda by nebylo vhodnější použít účinné a pomocné látky, jakožto i použitá zařízení (u všech formulací stejné) neopakovat, ale vyčlenit do společné samostatné podkapitoly.

Předložený spis disertační práce hodnotím jako zdařilý, je napsán přehledně a podává cenné informace z oblasti řešené problematiky. Chtěla bych vyzdvihnout hlavně praktický přínos provedené práce, a to:

- na základě formulačních studií byla navržena složení stabilních roztoků s v pediatrické praxi velmi aktuálními látkami propranolol-hydrochloridem, sotalol-hydrochloridem a furosemidem pro magistraliter přípravu v nemocniční lékárně včetně přesného postupu,

vhodného obalu, podmínek uchovávání i způsobu hodnocení, což minimalizuje možnost vzniku nevyhovujících přípravků

- nejlepší navržené formulace vícedávkových roztoků mají 6 měsíční stabilitu, což umožňuje připravit takovéto roztoky do zásoby a též dává možnost zásobit malé pacienty léčené doma lékem na potřebnou dobu bez nutnosti častých návštěv lékaře
- přípravek s propranolol-hydrochloridem byl notifikován Evropskou lékopisnou komisí a v podobě dvou článků zařazen do Národní části Českého lékopisu 2009, Doplněk 2013; v článcích je navíc zařazené jednodušší metody pro stanovení totožnosti a obsahu, přijatelné pro lékárny, které většinou nemají bohaté přístrojové vybavení

K autorce disertační práce mám následující připomínky a dotazy:

Připomínky formální

- je zcela pochopitelné, že se autorka, jako se u podobných prací stává, zcela nevyhnula drobným pravopisným chybám či překlepům, bylo by však žádoucí důsledněji dbát o dodržení pravidel psaní značek ve spojení s číselnými hodnotami (procenta vs. procentní, oddělení značky od číselné hodnoty mezerou), rozlišení mezi pomlčkou (–) a spojovníkem (-), psaní grafických značek, matematických znaků apod.
- chyba v číslování tabulek – chybí Tabulka 4; na str. 36 je Tabulka 3, pak na str. 39 následuje Tabulka 5
- str. 80 – chybné označení vzorků v Tabulce 15 (písmeno P místo F)
- stránky 110–119 v kapitole Přílohy se opakují

Připomínky ostatní

- domnívám se, že by bylo vhodné uvádět směrodatnou odchylku i u naměřených hodnot pH
- str. 45 – chyba v Obrázku 4 – ten nekoreluje s hodnotami uvedenými v Tabulce 9
- autorka se podílela na vývoji validovaných analytických metod využívajících HPLC pro stanovení obsahu účinné látky a protimikrobní přísady; přes to, že tyto pokusy byly popsány v příložených publikacích, nebylo by od věci uvádět v samotné práci nejen počet stříků, ale i podmínky HPLC pro hodnocení jednotlivých přípravků
- v kapitole 8.3.1 Materiál je uveden hydrogenfosforečnan sodný, ve složení vzorků (Tabulka 10) se však nevyskytuje
- bylo by vhodnější používat v grafech pro označení stejných vzorků stejné barvy (obrázky 5 a 6, 8 a 9), umožnilo by to snazší porovnání výsledků v grafech mezi sebou
- domnívám se, že nebylo zcela vhodné zahrnout všechny své publikace do seznamu použité literatury (20 z celkových 65 citovaných zdrojů), navíc část těchto publikací je vč. abstraktu uvedena přímo v samotném textu práce; seznam použité literatury by spíše měl obsahovat

původní zdroje, ze kterých autorka čerpala poznatky k dané problematice a mohlo by jich být více

Otázky

- na str. 38 (poslední odstavec) uvádíte, že vzorky P1, P2, P3, P5, P7 měly hodnotu pH kolem 3,2, z Tabulky 5 na str. 39 však vyplývá, že tato hodnota u P1 se spíše blížila k 3. Jak byste to vysvětlila?
- str. 44 – jak byste vysvětlila nárůst obsahu propranolol-hydrochloridu po 30 dnech, pokles po 60 dnech uchovávání a pak znovu nárůst k prakticky výchozím hodnotám téměř u všech vzorků bez ohledu na teplotu uchovávání? Stejně tak u benzoanu sodného.
- co jste myslela větou: Hodnota pH roztoku 7,4 je kompromisní mezi rozpustností furosemidu a jeho *snášlivostí* (poslední věta na str. 69)
- jaký byl hlavní důvod pro použití sorbitanu draselného ve formulaci se sotalol-hydrochloridem? Proč se nezkoušel i benzoan sodný, který je též vhodný pro nižší hodnoty pH a možná by se u takovéto kombinace neprojevila nižší stabilita v případě sodné soli sacharinu (viz formulace s propranolol-hydrochloridem)
- proč se roztoky s furosemidem bez protimikrobní přísady uchovávaly pouze v ledničce? Možná by výsledky ukázaly, že mají podobnou stabilitu i při teplotě místnosti
- z jakého důvodu byly vzorky F3 a F6 pozorovány po kratší dobu než ostatní?
- neuvažovala jste o použití ve formulacích perorálních tekutých přípravků jiných náhradních sladidel než sodná sůl sacharinu?
- Firma Fagron uvedla na český trh základy Syrspend SF vhodné pro všechny tři Vámi zkoumané látky vč. několikaměsíční stability u propranol-hydrochloridu a sotalol-hydrochloridu. Přes jednoduchost přípravy se jako problematická jeví poměrně vysoká cena těchto základů. Mohla byste porovnat cenový rozdíl (cenový benefit) v případě Vašich formulací a přípravků na bázi Syrspend SF?

Závěr

Předložená disertační práce je ucelenou technologicky zaměřenou experimentální prací s literárním přehledem, dokumentujícím dobrou orientaci autorky v problematice léků určených pro pediatrické pacienty. Hodnotím tuto práci jako velmi přínosnou pro oblast magistraliter přípravy, obzvláště v podmínkách nemocniční lékárny. PharmDr. Sylva Klovřová prokázala schopnost samostatně řešit vědecké problémy, pracovat s odbornou literaturou, poznatky aplikovat do experimentální práce a formulovat závěry pro další výzkumnou činnost v oblasti farmaceutické technologie. Předložený spis splňuje požadavky kladené na práce tohoto typu. Doporučuji proto, aby PharmDr. Sylvě Klovřové byl po úspěšné obhajobě udělen titul Ph.D.