

Oponentský posudek

na disertační práci Mgr. Lucie Havlíkové "Studium problematiky stability léčivých přípravků metodou HPLC" .

Stabilita topických léčivých přípravků je významná zejména pro jejich zpravidla dlouhodobější užívání. Jejím základním kritériem je obsah všech složek přípravku - prvotních i druhotně vznikajících. Cílem posuzované disertační práce je vývoj novějších analytických postupů umožňujících pokud možná v jednom kroku tuto skladbu přípravku vyhodnotit. Jako nejvhodnější metoda k dosažení tohoto cíle byla zvolena vysokoúčinná kapalinová chromatografie - HPLC. Velmi rozsáhlá disertace /190 stran/ se tradičně člení na tři hlavní části : teoretickou, pokusnou a přílohy dokumentující publikační aktivitu doktorandky.

Teoretická část v podstatě definuje všestranně a podrobně všechny základní pojmy, postupy a prostředky, vztahující se bezprostředně k zadanému tématu. Opírá se jednak o monografickou metodologickou literaturu, ale ve význačné míře také o řadu dokumentů příslušných nadnárodních institucí a orgánů určujících nejprísrnější požadavky na kvalitu léků, na příslušné kontrolní postupy a na jejich validaci. Zde jsem výslovně ocenil interpretaci autorky, která přibližuje a zpřístupňuje i tzv. odborné veřejnosti mnohdy strohou řeč norem, příkazů a paragrafů. Zároveň ovšem uvádím i některé svoje připomínky či dotazy k této části. Nejsou vhodné formulace např. "nevyhovující nečistoty"/s.22/, paprsek "elektromagnetického světla"/s.45/ apod. Chyby jsou v levém sloupci tab.3 /s.29/ kde má být >100 mg - 2 g. Celá kapitola 3.9 /o MS/ je nepřiměřeně obsáhlá a podrobná vzhledem k jedinému případu použití metody v práci. Nesouhlasím zcela s tím, že se teprve hledá český ekvivalent pro UPLC - ten uvedený v seznamu zkratk pokládám za zcela vhodný. Ptám se také, zda zkratka SFE znamená "... fluidní extrakce" nebo vlastně "extrakce superkritickou kapalinou" /s.69 a jinde/.

Poznatky získané studiem a uvedené v teoretické části aplikovala Mgr. Havlíková při vypracování postupů pro stabilitní studie několika většinou topických léčivých přípravků metodou HPLC.

Tyto výsledky jsou obsahem experimentální části disertace. Uvážlivou optimalizací všech pracovních podmínek a zejména důslednou validací nalezených postupů dospěla autorka ke zcela originálním závěrům. Ve výslovně renomovaných mezinárodních vědeckých časopisech bylo uveřejněno pět těchto studií ve formě původních článků v plném rozsahu. Formou posterů a abstraktů bylo na vědeckých konferencích uvedeno celkem 12 studií, z toho 9 se týkalo topických léčiv a 3 byly obecnější povahy. Analýza přípravku Heparin a dvou erytromycinových antibiotik zatím nebyla publikována. Jsou však zahrnuty v disertaci.

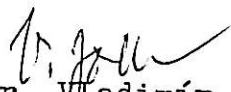
Závěr :

Mgr. Lucie Havlíková ve své disertační práci prokázala, že je velmi dobře orientovaná v zadané oblasti včetně zcela čerstvých informací; že si osvojila metody tvůrčí vědecké práce a dospěla v ní k novým vědeckým poznatkům, které jako rozhodující spoluautor publikovala ve vědeckých časopisech a shromážděních; a že tyto výsledky jsou významné pro praxi a uplatňují se v ní. Protože tím byly splněny zákonné požadavky, doporučuji, aby disertační práce Mgr. Lucie Havlíkové byla přijata k obhajobě k získání titulu Ph.D.

V návaznosti na svůj posudek se obracím na Mgr. Havlíkovou s těmito dotazy resp. diskusními náměty :

- 1/ Ve velkém počtu citovaných norem a dokumentů se opakují formulace typu "mělo by být ...", "je vhodné, aby ..." ap. Znamená to, že nejsou tak docela závazné ?
- 2/ V práci se poukazuje na úlohu antioxidačních pomocných látek, konkrétně komplexotvorných; jaký je mechanismus jejich antioxidačního účinku ?
- 3/ Odkud se vlastně do oblasti kolonové chromatografie /a také elektroforézy/ dostal pojem "teoretického patra" ?

Hradec Králové 14.11.2006


Prof. Dr. Vladimír Jokl