

OPONENTSKÝ POSUDEK

Disertační práce:

„Studium problematiky stability léčivých přípravků metodou HPLC“

Autorka disertace: Mgr. Lucie Havlíková

Problematicke hodnocení léčivých přípravků – sledování jejich stability a hodnocení rozkladných produktů léčivých látek – je věnována v současnosti velká pozornost vyplývající z požadavků na účinnou a bezpečnou terapii. Pro zajištění správných a spolehlivých výsledků je nezbytné validovat vypracovanou HPLC metodu.

Disertační práce se zabývá vypracováním a validací HPLC metod pro hodnocení účinné látky a jejích rozkladných produktů ve vybraných léčivých přípravcích – je hodnocen např. přípravek Indomethacin gel, Terbinafin krém, Calciun Pantotenát mast, Estrogel gel, mast Amastol neo a další. U vypracovaných HPLC metod byla užita většinou UV detekce, při hodnocení účinných látek a nečistot ve vzorku Erythromycinu byl použit i hmotnostní detektor.

Předložená disertační práce o rozsahu 190 stran je členěna do 9 kapitol, jimž je předřazen seznam použitých zkratk. Po kapitole úvod a cíl práce je v teoretické části pojednáno o stabilitě léčiv i léčivých přípravků, o hodnocení nečistot, o Drug Master File, o HPLC a chromatografických charakteristikách, o postupu při vývoji nové chromatogr. metody a o validaci analytických metod. Dále je v teoretické části popsána příprava vzorku k analýze (léčivých přípravků i biolog. materiálu), spojení HPLC/MS a nová metoda UPLC

V experimentální části jsou uvedeny praktické postupy pro hodnocení léčiva a jeho rozkladných produktů použité při HPLC analýze výše uvedených topických léčivých přípravků, a i vypracovaná HPLC metodika pro hodnocení konzervačních přísad v přípravku Heparin gel. Dále je porovnávána HPLC metoda s metodou UPLC (na příkladu analýzy vitamínů A a E v krevním séru). V experimentální části je uvedeno hodnocení erythromycinu a rozkladných produktů v přípravku Erythromycin jak HPLC metodou s DAD detekcí, tak i za

využití kombinace HPLC/MS. Z experimentální části je patrné, že bylo odvedeno velké množství experimentální práce, což dokládá i následující kapitola.

V kapitole přílohy je prezentováno 5 publikací, uveřejněných v impaktovaných časopisech (ve 3 pracech je disertantka autorkou) a též 12 posterů (včetně jejich abstraktů) prezentovaných na tuzemských i zahraničních konferencích.

Souhrn studované problematiky je podán v kapitole shrnutí, resp. summary, následuje kapitola závěr a disertační práce je zakončena seznamem literatury (88 citací).

K práci mám tyto připomínky a dotazy:


- domnívám se, že kapitola cíl práce by měla být konkrétnější
- několik nepřesností – odkaz na kap. 2.1 (str.17), cit [7] a [7] (str. 10-dole), vnitřní průměr kolony značen r (str. 54)-ve zkratkách ID , tlak na koloně (MPa i psi) apod.
- nejednotné psaní literárních citací - cit 10, 22 apod.

Dotazy:

- Jaké stabilitní zkoušky se provádějí při zavádění nového léčivého přípravku na trh? (str.10)
- Jakými způsoby lze určit kvantitativní limit (LOQ)?

Závěrem lze konstatovat, že doktorandka zpracováním aktuálního tématu dosáhla požadovaného cíle. Prokázala potřebné teoretické znalosti a dosažené experimentální výsledky svědčí o způsobilosti k samostatné vědecké práci. Prezentace výsledků potvrzuje, že má zkušenosti jak s HPLC metodikou, tak i její validací.

Předložená disertační práce, kterou vypracovala Mgr. Lucie Havlíková, splňuje podmínky kladené na disertační práci a proto doporučuji, aby byla přijata k dalšímu řízení o udělení vědecké hodnosti Ph.D.


Doc. RNDr. Jaroslav Sochor, CSc.

V Hradci Králové 10.11.2006