

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: Studium statických a dynamických sypaných vlastností farmaceutických excipientů

Doktorand: Ing. Hana Hurychová

Předložená disertační práce se dle svého názvu týká studia sypaných vlastností farmaceutických excipientů. Toto téma představuje tradiční, nicméně stále aktuální problematiku, protože sypané vlastnosti zásadním způsobem ovlivňují a podmiňují bezproblémový průběh řady jednotkových operací, jako je mísení či přímé lisování tablet a promítají se do kvality finálních produktů. Podrobněji specifikované cíle práce jsou v dané oblasti dostatečně ambiciózní, protože se dotýkají aktuálních otázek rozdílů mezi statickým a dynamickým sypaným chováním, kombinačních efektů ovlivňujících chování (binárních) směsí, inženýrských aspektů toku ve výrobním zařízení i detailnějšího pohledu na vlastnosti částic a jejich promítnutí do chování partikulární hmoty.

Disertační práce je zpracovaná v rozsahu přibližně 200 stran, z čehož 150 stran tvoří vlastní práce zpracovaná formou uceleného pojednání, doplněná o přibližně 50 stran příloh, jimiž jsou kopie publikovaných prací autorky. Pojednání je členěno ve své hlavní podstatě na tři části – teoretickou, experimentální a výsledkovou, jejich zastoupení je vyvážené.

Teoretická část práce metodologicky zaměřena. Obsahuje důkladný popis základních principů, které spojují vlastnosti částic s jejich sypanými vlastnostmi, způsobů charakterizace vlastností částic i sypaných vlastností, popis zavedených metodik, jejich porovnání a praktické aplikace. V částech, kde je to užitečné, je rovněž dokumentován stav poznání v dané oblasti a jsou zhodnoceny výsledky publikované jinými autory. Práce je doplněna citacemi bezmála 130 literárních zdrojů, které se vztahují ke všem aspektům práce. Počet a výběr citací je přiměřený a dobře zasazuje práci do kontextu výzkumu v daném oboru.

Experimentální část práce je zpracována podrobným a vyčerpávajícím způsobem. Autorka v průběhu práce používala téměř všechny techniky, které se k charakterizaci částic i sypaných vlastností partikulárních látek běžně užívají. V práci jsou popsána všechna volitelná nastavení a parametrizace těchto technik, způsob vyhodnocení a interpretace výsledků, jakož i popis případné optimalizace techniky. To dokládá skutečnost, že autorka po experimentální stránce obsáhla velmi široké spektrum přístrojů na velmi pokročilé úrovni použití a byla schopna navrhovat a provádět měření tak, aby dosáhla co nejrelevantnějších výsledků. V celém popisu jsem nenarazil na jakoukoli nedokonalost popisu provedení nějaké techniky a popsaná opatření pro zajištění reprodukovatelnosti dosažených výsledků mne utvrzují v přesvědčení, že kvalita těchto měření je nepochybnitelná.

Výsledková část v první řadě obsahuje komplexní zhodnocení granulometrických, hustotních a morfologických vlastností částic vybraných excipientů. Ze zjištěných hodnot je patrné, že se podařilo reprezentovat nejrůznější typy částic a zvolený soubor je dostatečně široký pro vyvození závěrů s obecnější platností. V oblasti hodnocení statických sypaných vlastností jsou kromě prezentace samotných výsledků diskutovány vlivy přídatku kohezivního materiálu do binární směsi se základním excipientem na sypané vlastnosti dané směsi. Výsledky jsou hodnoceny statisticky se závěrečným konstatováním možného „nadproporcionálního“ účinku přítomnosti kohezivní látky. V oblasti dynamických sypaných vlastností prováděných technikou sypaní

nálevkou jsou vlastní výsledky dále zpracovány regresní analýzou pomocí rovnic sypání. Parametry rovnic pro jednotlivé materiály jsou dále hodnoceny a je konstatována jejich dobrá vypovídací schopnost pro hodnocení sypných vlastností ve farmaceutické technologii. Výsledky v oblasti lavinového chování jsou kromě základní statistické analýzy zpracovány i z pohledu hodnocení fraktálních aspektů a konstatují zajímavé souvislosti mezi vlastnostmi částic a sypným chováním materiálu.

Závěry práce shrnují výsledky popsané v předchozích částech do souboru jasných doporučení testových metod, které mohou být prediktory toku partikulárních látek a jejich směsí, a to včetně doporučených parametrů pro dosažení maximální citlivosti testů. Kromě toho však upozorňují na zjištěné souvislosti mezi fraktalitou vrstvy částic a charakterem toku, což lze považovat za cenný příspěvek k porozumění mechanice toku kohezivních partikulárních látek, u nichž velikost mobilní jednotky převyšuje charakteristický rozměr částice. Závěry práce tedy kromě aplikačních přínosů bezpochyby přispívají i k rozvoji stavu poznání v oblasti mechaniky toku partikulárních látek.

Práce působí velmi dobře i po stylistické a formulační stránce. Text je velmi dobře čitelný, bez zbytečných nepřesností či chyb, obrázky a tabulky jsou přehledně označené a symboly uváděné v matematických vztazích jsou vždy kompletně popsané. Oceňuji i přítomnost kompletního seznamu symbolů, včetně uvedení anglických ekvivalentů některých veličin, což je vzhledem k nejednotné českojazyčné terminologii v oboru velmi žádoucí. Mírně neobvyklá je zde kombinace symbolů fyzikálních veličin a zkratk názvů do jediného seznamu, včetně nedodržení pravidel matematické sazby. To se projevuje zejména použitím kurzívy nejen pro symboly veličin, ale i pro zkratky názvů. Místy je patrné nedůsledné používání kurzívy pro veličiny v textu, popisích tabulek apod.

Publikované práce uvedené v příloze dokládají, že téma zpracované disertační práce je podpořeno publikační činností. Výsledky prací uveřejněné ve čtyřech článcích a šesti konferenčních příspěvcích dokládají, že výsledky již úspěšně prošly nezávislou oponenturou vědecké komunity.

Mohu tedy konstatovat, že předložená disertační práce splňuje obecné požadavky na disertační práci kladené a splňuje vytyčené cíle. Zároveň autorka vykázala odpovídající publikační činnost. Proto práci jednoznačně doporučuji k obhajobě.

V práci jsem našel několik drobných nejasností, které níže uvádím, bez nároku na jejich vypořádání, především pro informaci autorky:

- Vymezení metod na str. 17 na „unconfined“ a „confined“ je diskutabilní z pohledu zavedených definic meze kluzu (yield strength). Za „unconfined yield strength“ – prostou mez kluzu je považována mez kluzu za podmínek menšího hlavního napětí σ_2 rovného nule. Při toku nálevkou je v místě toku - nestabilní klenby $\sigma_2 = 0$. Za „confined“ bych považoval spíše smykový test, byť se z něj extrapolují „unconfined“ data.
- V práci je pojem „částice“ často synonymem pro „mikroskopický snímek částice“ nebo „plošný průmět částice“, což není zcela přesné. Např. na str. 24 je fraktální dimenze dimenzí plošného průmětu částice.
- SFN uváděné v rovnici 2 není v práci definováno vztahem, který by umožnil jeho výpočet.
- Kapitola 6.3.2 - ačkoliv jsem si vědom zavádějící lékopisné terminologie, ve které je „tvrdość“ často synonymem pro nějakou zkoušku mechanické odolnosti, ve vědecké práci by mělo být rozlišováno mezi tvrdoścí, pevností a odolností vůči abrazi.

- Obr. 37 a 38 nemají popsané osy ani není význam uveden v titulku

V diskusi při obhajobě práce se navrhuji věnovat například následujícím otázkám, v mezích časových možností a přání předsedy komise pro obhajobu:

1. Jaká je přesnost výpočtu fraktální dimenze s ohledem na malou velikost částic a poměrně malé rozlišení kamery. Kolik částic připadá na jeden pixel. Provádí se nějaké softwarové zvýšení rozlišení u přechodových bodů?
2. Nebylo by z reziduálních odchylek diskutovaných na str. 75 možné určit intervaly spolehlivosti odhadnutých parametrů? Nebyla by možná diskuse fyzikálního významu parametrů na str 115?
3. V diskusi obr. 6 je uváděna souvislost mezi úhlem vnitřního tření a sypaným úhlem. Lze tuto souvislost považovat za významnou na základě nějaké statistické charakteristiky?
4. V práci se f_f uvádí jako toková funkce. Správněji se jedná o koeficient tokové funkce, protože sama toková funkce je nelineární a poměr (σ_1/σ_c) typicky roste s rostoucím σ_1 . Jelikož se při měření zpravidla tato nelinearita neuvažuje, je důležitá volba hodnoty σ_1 tak, aby byla přiměřená aplikaci. Od 15 kPa pro velká zařízení, až po 8 nebo i méně kPa pro zařízení malá. Jak byla hodnota σ_1 volena?

V Praze 24.5.2018

Doc. Ing. Petr Zámotný, Ph.D.