



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>
tel. +420495067111, fax +420495518002

Oponetský posudek na disertační práci

PharmDr. Ludmila Matysová:

Vývoj a validace HPLC metod pro analýzu léčivých přípravků

Obor: Kontrola chemických léčiv

Základním požadavkem pro bezpečné užívání léčiv je znalost nejen obsahu účinné látky, ale i případných nečistot a rozkladných produktů, znalost stálosti a rychlosti uvolňování účinné látky z dané lékové formy. Metodou první volby pro určení všech uvedených kritérií je vysokoúčinná kapalinová chromatografie.

V předložené práci použila Dr. Matysová metodu HPLC pro vývoj analytických postupů a jejich kompletní validace u řady léčivých přípravků pro použití v rutinní analýze a to jak při výstupních kontrolách, tak při sledování jejich stability. Kromě toho bylo cílem práce zřehlednit a ucelit přístup k validacím nově vyvinutých analytických HPLC metod.

Předkládaná disertační práce, která byla vypracována na katedře analytické chemie farmaceutické fakulty UK V Hradci Králové, je souborem 9 komentovaných publikací přičemž všechny jsou otištěny v renomovaných zahraničních časopisech s IF 1,89 až 3,10. Práce má 240 stran a je dělená na úvodní část, cíle práce, teoretickou a experimentální část, na přílohu obsahující články *in extenso*, shrnutí, závěr a seznam literatury. V teoretické části jsou komentovány chromatografické metody s důrazem na HPLC, chromatografická data a vývoj nové HPLC metody. Autorka stručně a velmi jasně formuluje praktické požadavky na jednotlivé části a na základě bohatých vlastních zkušeností uvádí praktická doporučení např. na přípravu mobilní fáze. Podrobně se zabývá analýzou léčivých přípravků, jejich přípravou k analýze, stabilitou, obsahem nečistot, validací analytické metody a testem vhodnosti systému. Jedná se tak o kompletní pohled na hodnocení farmaceutických přípravků při zachování Správné výrobní praxe a respektující legislativu státních autorit. Je třeba ocenit, že Dr. Matysová nejen velmi precizně charakterizuje jednotlivé parametry validace, ale také doporučuje jak je nutné v jednotlivých případech postupovat a hodnotí: "Ke každému případu se musí přistupovat rozumně, aby byla zaručena potřebná kvalita a přitom se nedělala zbytečná práce".

Experimentální část tvoří komentáře k publikovaným pracím, kompletní článek je pak uveden v příloze. Z výsledků je patrné, že Dr. Matysová zvládla řadu metodik a vyvinula metody pro hodnocení účinných látek, nečistot a konzervancii s využitím techniky HPLC u řady konkrétních léčivých přípravků ve formě krémů, gelů a mastí. Metody jsou přitom validovány a prakticky aplikovány pro hodnocení léčivých přípravků a monitorování stabilitních studií. Dr. Matysová prokázala, že je velmi pečlivou a cílevědomou pracovnící, která dovede za využití literatury samostatně řešit dílčí úkoly výzkumu, správně výsledky vyhodnotit, aplikovat pro využití v kontrolní praxi a tyto výsledky taky obhajovat a

publikovat. Svědčí o tom nejen v práci uvedené publikace, ale také 22 prezentací přednášek a posterů, z toho 11 v zahraničí.

Práce je zpracována velice pečlivě, přehledně, srozumitelně a prakticky bez chyb. Vzhledem k tomu, že všechny publikace uvedené v předložené práci již prošly recenzním řízením mám jen tyto připomínky a dotazy.

V práci se vyskytuje několik nevhodných nebo nesprávných výrazů:

str.17, 3ř.zdola ..nastavitelnost.., lépe flexibilita

str.19, 9ř.zdola ..vytvářejí separaci.., lépe ..umožňují separaci

str.21, 9ř.zdola ..Materiály... mají omezený rozsah pH. lépe ..umožňují pracovat v omezeném rozsahu pH.

str. 60, 10ř.shora .. Validace analytické chemie... má být Validace analytické metody....

Na str.46 v kapitole Zvýšení výtěžnosti extrakce chybí vícenásobná extrakce s menším množstvím organického rozpouštědla.

V recenzovaném výtisku disertační práce jsou stránky 30, 31 dvakrát.

Dotazy:

- jakých metod používá lékopis pro charakterizaci konzervačních látek?
- byla u některých léčivých přípravků použita předseparace nebo zakoncentrování analyzovaných látek?
- v práci jste vyzkoušela také použití monolitní kolony a UPLC. Jak hodnotíte na základě vlastních zkušeností možnost uplatnění uvedených technik v rutinní praxi?

Závěrem mohu konstatovat, že PharmDr.Ludmila Matysová předložila velmi kvalitní vědeckou práci se značným rozsahem získaných experimentálních výsledků. Posuzovaná disertační práce podle mého názoru plně splňuje všechna kritéria kladená na práce tohoto druhu a proto doporučuji ji přijmout k obhajobě a uchazečce po splnění zákonných náležitostí udělit titul Ph.D.

Hradec Králové 9.11.2006



Prof. RNDr. Rolf Karliček, DrSc.