

Název rigorózní práce **Hodnocení vlastností granulátů a tablet připravených ze škrobů**
Uchazeč **Mgr. Zuzana Skořepová**
Oponent **PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.**

Posudek oponenta rigorózní práce:

Předkládaná rigorózní práce má charakter původní vědecké práce a čerpá z 36 převážně aktuálních literárních zdrojů. V rámci experimentální části práce se připravovaly čtyři granuláty určené pro formulaci orálně dispergovatelných tablet, které se lišily v použitém druhu škrobu (bramborový a kukuřičný) a typu superrozvolňovačla (sodná sůl kroskarmelosy a sodná sůl glykovaného škrobu). Cílem bylo porovnat jejich tokové vlastnosti a vlastnosti tablet (pevnost a rozpadavost) připravených ze získaných granulátů.

Teoretická část rigorózní práce uchazečky Mgr. Zuzany Skořepové přináší přehled fyzikálních a chemických vlastností škrobů a jejich využití ve farmaceutické technologii. Práce také stručně popisuje různé granulační techniky. Kvalitu zpracování této části práce hodnotím jako dobrou, jelikož k ní mám celou řadu formálních i dalších připomínek:

1. Slabší úroveň anglického překladu abstraktu, kterou je však možné omluvit s ohledem na to, že uchazečka není rodilým mluvčím.
2. Bylo by vhodné v celé práci používat Lékopisné názvosloví, jednotné označování a správné názvy látek (např. úhel nasypání x sypný úhel; kroskarmelosa x sodná sůl kroskarmelosy; etyl x ethyl; apod.)
3. V seznamu zkratk má jedna zkratka (F) dva rozdílné významy. Bylo by vhodné použít pro každý význam jinou
4. V celém textu postrádám odkazy na jednotlivé obrázky.
5. U řady tvrzení není uveden žádný zdroj. Např. na straně 11 poslední odstavec, na straně 12 druhý odstavec, na straně 15 poslední věta druhého odstavce a řada dalších.
6. V práci se vyskytuje řada nepřesných formulací (např. str. 18 „...napomáhá také při rozpadavosti tablet.“; str. 19 „dávkovatelnost“; str. 20 „prachová směs“; str. 30 „... změnila se její destrukční síla,...“; atd.)

Otázky k teoretické části:

1. str. 13: K retrogradaci škrobů dochází vždy, nebo jen za určitých podmínek?
2. str. 15: Uvádíte, že: "Škrobový roztok je jinak fyzikálně nestabilní a náchylný na mikroorganismy, proto by měl být vždy nově připraven před každým použitím pro vlhkou granulaci."
Používá se označení škrobový roztok, nebo spíše škrobový maz?
Nový roztok škrobu se musí připravovat jen před vlhkou granulací, nebo i při jiném použití?
Jaké je jiné použití škrobového roztoku?
3. Na str. 15 uvádíte, že: "Použití nativních škrobů jako pomocných látek v přímém lisování není vhodné, ...", ale na str. 17 máte popsáno využití škrobů v pevných lékových formách, kde mohou plnit funkci plniva, rozvolňovačla, pojiva, klouzadla, mazadla, antiadheziva nebo hygroskopické látky. Můžete prosím tato dvě protichůdná tvrzení vysvětlit?
4. str. 16: Uvádíte, že nemodifikovaný škrob není rozpustný ve vodě. Na str. 15 však hovoříte o škrobovém roztoku. Můžete prosím objasnit tuto nesrovnalost?
5. Na straně 17 uvádíte, že obsah vlhkosti u škrobu je 12-18 %, na str. 15 je informace o tom, že ideální pevnosti tablet se dosahuje při obsahu vlhkosti u škrobu okolo 10 %. Jak se této vlhkosti dosahuje? Je tato informace využitelná ve větší míře i v praxi?

6. Na str. 18 uvádíte, že „Škrob jako rozvolňovadlo zvyšuje kompresibilitu a nemá negativní vliv na mechanické vlastnosti tablet.“ Na str. 15 však uvádíte, že škroby nejsou vhodné pro přímé lisování (viz otázka 3) a že „díky vysoké citlivosti na mazadla snižují pevnost tablet a jsou i možnou příčinou víčkování.“ Můžete prosím objasnit tuto nesrovnalost v uvedených tvrzeních?
7. S poslední větou na str. 18 tak úplně nesouhlasím. Můžete specifikovat, pro jakou skupinu rozvolňovadel toto tvrzení platí?
8. str. 19: Mezi přínosy granulátů uvádíte dobrou rozpustnost. Můžete toto tvrzení více rozvést?
9. str. 20: Uvedte příklad organického rozpouštědla, které se používá pro přípravu roztoku pojiva. Jsou organická pojiva vhodná pro přípravu granulátů vlhkou granulací?
10. str. 21/22: Jaký typ nástřiku je znázorněn na obrázku 7? Jaké existují způsoby nástřiku ve fluidních zařízeních a k čemu jsou v rámci farmaceutické technologie vhodné?
11. str. 23: Rozprašovací granulaci je myšleno sprejové sušení?

Experimentální část práce je standardně členěna na použité suroviny, použité přístroje, použité metody, výsledky a diskuzi. V rámci práce byly připraveny 4 granuláty technikou fluidní granulace. U jednotlivých granulátů byly hodnoceny tokové vlastnosti a následně z nich byly lisovány tablety s pevností 1 MPa a sledovala změna tohoto parametru po 24 hodinách. K experimentální části mám několik formálních a dalších připomínek:

1. V celé kapitole „použité metody“ je nejednotný styl popisu: bylo vloženo x jsem si připravila. Bylo by vhodné styl v celé práci sjednotit.
2. Kapitola „výsledky“: Doporučuji uvádět výsledky zaokrouhlené na stejný počet desetinných míst v rámci dané tabulky.
3. Kapitola „výsledky“: Není nutné uvádět výsledky jednotlivých měření. Obvykle je dostačující uvést průměry a směrodatné odchylky měření. Uváděním veškerých hodnot dochází k umělému prodloužení rozsahu práce.
4. V rámci experimentální části se objevují různé názvy pro frekvenční křivku distribuce částic (frekvenční x distribuční x relativní). Bylo by vhodné vybrat jen jedno z označení a používat ho napříč celou prací.
5. str. 44: Informace o změně průměru otvoru násypky by bylo vhodné uvést spíše mezi použité postupy.
6. Kapitola „diskuze“: Není nutné znovu uvádět postupy stanovování jednotlivých parametrů granulátu a tablet.

Dotazy k experimentální části:

1. str. 26: Jak se během fluidní granulace řešil oklep filtrů? Jak často probíhal?
2. str. 26: Je teplota 65 °C a doba sušení 15 minut dostatečná pro zjištění celkové vlhkosti granulátu?
3. str. 26: Kolikrát byla provedena zkouška ztráty sušením?
4. str. 29: Proč jste zvolili jako ideální pevnost tablet po vylisování 1 MPa?
5. str. 43: Jak výrazná je eliminace first-pass efektu u ODT?
6. str. 44: Jak si vysvětlujete vyšší vlhkost u granulátů s obsahem kukuřičného škrobu se sodnou solí glykolátu škrobu?
7. str. 44: Uvádíte, že „k dosažení optimálního granulátu by pravděpodobně bylo potřeba změnit podmínky granulace.“ Můžete navrhnout, jaké změny podmínek by bylo možné změnit?
8. Který z připravených granulátů je tedy možné vyhodnotit jako optimální pro přípravu ODT?

Přestože zpracování práce hodnotím spíše jako podprůměrné, získané výsledky práce jsou kvalitní a mohou být využity pro návrh dalších experimentálních prací. Z tohoto důvodu práci **doporučuji k obhajobě** a navrhuji, aby Mgr. Zuzaně Skořepové byl po úspěšné obhajobě a složení rigorózní zkoušky udělen titul PharmDr.

V Hradci Králové dne 18. dubna 2017

.....
Podpis oponenta rigorózní práce