

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra analytické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Oponent/ka: **Maria Albertovna Khalikova, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Kateřina Plachká**

Název práce:

**Vývoj a validace metody pro hodnocení tablet agomelatinu  
pomocí UHPSFC a UHPLC**

---

Rozsah práce: počet stran: 100, počet grafů: -, počet obrázků: 36,

počet tabulek: 22, počet citací: 44

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení:

Předložená diplomová práce se zabývá vývojem 2 moderních chromatografických metod pro stanovení agomelatinu a jeho 6 potenciálních nečistot v tabletách. Obě metody byly optimalizovány, validovány ve vybraných parametrech a vzájemně porovnány. Jako mírně vhodnější byla zvolena metoda na UHPSFC systému. Práce je zpracována po odborné a gramatické stránce na vysoké úrovni. Teoretická část je sepsána velice pečlivě, je výstižná a informativní. O teoretickém a praktickém přínosu této diplomové práce svědčí úspěšná účast na několika konferencích se získaným oceněním a také publikovaný článek v časopise "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis". V diplomové práci se překlepy objevují pouze minimálně, a proto zde nebudou zmíněny. Dovolím si vytknout několik připomínek: Str. 2, 3 a dále v textu diplomové práce chybí jednotka % u relativní směrodatné odchylky.

Doporučuji sjednotit použití terminu „nadkritická“ a „superkritická“ v textu diplomové práce.

Str. 32, Tab. 3 – jednotky uvedených limitů by mohly být sjednoceny a převedeny například na „ppb“ jednotky pro lepší přehlednost a možnost porovnání s již publikovanými metodami pro stanovení agomelatinu.

Str. 56, str. 69 – jedná se o relativní směrodatnou odchylku? Hodnotu uvádíte v %, ale píšete v textu o směrodatné odchylce.

Str. 56, str. 68 – v textu je zmíněná hodnota spolehlivosti R, ale ve výsledcích není uvedena.

Dotazy a připomínky:

Str. 42 – nemohu souhlasit s tvrzením “Dle směrnic ICH by mělo být při určování linearity analyzováno více než 6 kalibračních standardů [40]”. Podle ICH (Q2B – Validation of Analytical Procedures Methodology) je minimální počet bodů kalibrace 5.

Str. 42 - při stanovení linearity se odkazujete na zdroj [40], dle kterého by měl být lineární rozsah zkoumán od 50% do 150% cílové koncentrace API. Ve Vašem případě výchozí 100% koncentrace agomelatinu byla brána 50 µg/ml, což znamená, že horní hodnota by měla být 75 µg/mL, a ne 70 µg/mL.

Str. 45 - obávám se, ve Vámi citovaném doporučení “Impurities in New Drug Products Q3B(R2)” mez stanovitelnosti nečistot má mít hraniční koncentrace nečistot 200 µg a ne 250 µg. To znamená, že pro určení správnosti a přesnosti při měření nečistot by měly být použity jiné koncentrační hladiny 80%, 100%, 120% = 1,6 µg/ml, 2 µg/ml a 2,4 µg/ml. Rok uvedený v referenci by měl být 2006, a ne 2016.

Str. 68 – linearita byla zkoumaná v rozsahu 0,1 – 70 µg/ml, ale v UHPLC metodě ULOQ byl nakonec 10 a 25 µg/ml. Co se děje ve vyšších koncentračních hladinách? Používala jste PDA detekci, takže podle Lambert-Beerova zákona by měla být závislost koncentrace na odezvě lineární. Jak byste objasnila, že nad koncentrací 10 a 25 µg/ml u daných látek nebyla linearita pozorována? Naproti tomu při použití metody UHPSFC s PDA detekcí lineární rozsah dosahoval 70 µg/ml.

Proč jste zvolila metodu vnějšího standardu? Jaké to má výhody/nevýhody oproti metodě vnitřního standardu? Neměla by se používat metoda vnějšího standardu i pro měření kalibračních křivek, když jste ji používala pro jiné validační parametry?

Obr. 23 – pík látky 5 reaguje nejvíce na změnu aditiva. Máte pro toto chování nějaké vysvětlení?

Parametr “Specificita” je velmi důležitý při stanovení nečistot. Zkoumala jste tento parametr?

I přes uvedené připomínky splňuje DP všechny požadavky kladené na tento typ práce. Proto ji bez jakýchkoliv pochybností mohu doporučit k obhajobě.

**Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci králové dne 25.5.2016

.....  
podpis oponentky / oponenta