

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Obor: Farmaceutická technologie

Doktorand: Pharm.Dr. Sylva Klovrzová

Název práce: Formulace tekutých pediatrických přípravků v podmínkách nemocniční lékárny

Oponent: Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.

Pracoviště: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, katedra farmaceutické technologie

Pharm.Dr. Sylva Klovrzová předložila disertační práci, která má celkový rozsah 191 stran. Z toho na 94 stranách jsou přílohy v podobě reprodukcí jejích autorských příspěvků publikovaných v odborných periodících. V práci je citováno 65 literárních pramenů včetně vlastních publikací. Citované práce úzce souvisejí s problematikou řešenou v experimentech. Experimenty byly realizované zčásti na pracovišti Dr. Klovrzové, zčásti na katedrách farmaceutické technologie a analytické chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Téma práce si autorka práce zvolila na základě specifických požadavků pracoviště. Hlavním cílem bylo vypracovat jednoduché a spolehlivé postupy pro formulaci šesti kapalných přípravků se třemi aktivními látkami - propranolol hydrochloridem, sotalol hydrochloridem a furosemidem - v nesterilní a ve sterilní variantě. Vývojové práce byly realizovány s perspektivou využití výstupů při

léčbě kardiologických onemocnění dětí. Přípravky typu pravých roztoků s těmito látkami jsou v české republice dosud nedostupné na trhu. Vyznačují se flexibilním dávkováním vzhledem k výrazně odlišné hmotnosti léčených dětí. Jedná se tedy o typickou práci farmaceutického vývoje zaměřenou na zkvalitnění farmakoterapie reflektující aktuální požadavky terapeutické praxe.

Teoretická část práce je zpracována stručně, obsahuje informace nezbytné pro pochopení řešeného tématu po stránce legislativní i farmaceuticko-technologické. Autorka předloženého spisu se nevyhnula některým nečeským nebo slangovým výrazům, jako je isotonita (s. 19), vypadávání látky ve formě krystalů (s. 20), složené pufry (s. 26). Rychlost rozkladných reakcí řídicí se kinetikou podle 1. řádu je na s. 22 prezentována jako universální a tedy jediná možná. Věcně nesprávné je tvrzení, že kyseliny sorbová a benzoová jsou nejvíce protimikrobně účinné „v oblasti pH, ve kterém se blíží k disociační konstantě pKa“ (na s. 27). Na stejné straně je v tabulce č. 2 zjevně zaměněn sorbitan za sorban, sorbitan netvoří draselnou sůl.

Experiment je jednoduchý, je snadno realizovatelný v lékárnách vyššího typu. Týká se formulace perorálně aplikovatelných roztoků tří výše jmenovaných API. Oponenta zaujalo v několika případech téměř stejné kolísání naměřených hodnot koncentrace propranololu směrem k vyšším hodnotám v první polovině experimentu u všech sedmi vzorků při obou teplotách na s. 44.

Na s. 56 autorka zmiňuje diplomovou práci posluchače FaF UK T. Kříže z roku 2013, který vyvinul pod jejím vedením 8 formulací přípravků. Aktivitu popsanou na s. 56 označuje nesprávně jako preformulaci. Jedná se patrně o regulérní pokusy, které je možno subjektivně pokládat za předpokusy, nikoliv za preformulaci.

Nový potenciální přípravek s furosemidem byl vyvinut ve formě roztoku za cenu vysoké hodnoty jeho pH (9,0 až 9,2). Oponent není přesvědčen o správnosti takového řešení z důvodu osudu a také případného nežádoucího působení této látky při průchodu GIT dětí. Volbu methylparabenu jako jednosložkového konzervantu s omezeným spektrem působení v případě tohoto přípravku pokládá oponent za riskantní. Jako detailní je možno označit připomínku k odlišnému označení furosemidu zkratkou uvedenou v seznamu zkratk a zkratkami v dalším textu včetně promiskue označování této API ve formě nezkráceného názvu a zkratky.

Otázky:

Č. 1: Oponent by uvítal, kdyby Dr. S. Klovrzová provedla komplexní srovnání přístupů k řešení problematiky kompozic přípravků se sotalol hydrochloridem německou poradenskou firmou pro magistraliter receptury NRF s vlastním řešením.

Č. 2: Jsou na jiných pracovištích v české republice používány sotalol hydrochlorid a furosemid v dětské kardiologii, pokud ano, projevují tato pracoviště zájem o aplikaci výsledků předložené práce.

Č 3: Pokládá paní doktorka za užitečné v případě furosemidu formulovat jiný systém než je pravý roztok.

ZÁVĚR: Práce zařazené do spisu ve formě přílohy svědčí o dlouhodobé systematické aktivitě autorky v oboru farmaceutická technologie. Svoji odbornost prokázala Dr. Sylva Klovrzová v publikacích v podobě spoluautorství jedné monografie, má autorský podíl v řadě článků ve

farmaceutických časopisech a v příspěvcích na symposiích. Velmi pozitivně je možno hodnotit akceptování jejího návrhu článku *Propranololi hydrochloridi solutio cum acido citrico* a článku *Propranololi hydrochloridi solutio cum natrii hydrogenphosphate* do Českého lékopisu 2009, Doplněk 2016, národní část na základě výsledků uvedených v této práci.

Autorka ve své disertační práci prokázala schopnost samostatné tvůrčí práce v daném oboru. Práce splňuje požadavky standardně kladené na disertační práce ve farmaceutické technologii, proto ji doporučuji k obhajobě.

Doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.

v Hradci Králové, 21. prosince 2016