

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: **Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu**

Doktorand: Mgr. Petra Svačinová

Předložená disertační práce se zabývá tématem vlivu kluzných látek na proces lisování tablet. Toto téma pojímá konkrétně z pohledu využití lisovacího procesu ve farmaceutickém průmyslu, což je vzhledem ke studijnímu oboru pochopitelné. Z pohledu daného oboru se jedná o téma jak frekventované, tak i důležité, jelikož samotná povaha farmaceutických formulací poskytuje velmi bohatou škálu materiálů, jejich kombinací a vlivů, které je účelné studovat. Současný stav poznání v oblasti mechaniky partikulárních látek a procesů s nimi spojených dosud neumožňuje zcela mechanistický popis lisovacího procesu ani u monokomponentní sypké hmoty, takže v dané oblasti je nezbytné spoléhat na experimentální stanovení zavedených charakteristik, které umožňují proces lisování různých materiálů obecněji hodnotit.

Cíle předkládané práce velmi dobře odpovídají výše popsané situaci v oboru a mají ambice rozšířit a prohloubit současný stav poznání, z několika hledisek. V první řadě je zde cílem zhodnotit působení kluzných látek v různých fázích lisovacího procesu, od ovlivnění tokových vlastností důležitých při plnění matrice, přes ovlivnění viskoelastických vlastností při vlastním lisování, až po ovlivnění vlastností hotových tablet. Zároveň je cílem posoudit možnosti různých metod studia a porovnat jimi dosažené výsledky. Neméně důležitá je pak i vlastní volba studovaných formulací, která zahrnuje novou kluznou látku Syloid a jedním z cílů je i charakterizace Syloidu jako kluzné látky.

Vlastní práce je sepsána v rozsahu úctyhodných cca 190 stran, které jsou doplněny plnými texty autorských prací uveřejněných v impaktovaném časopise. Práce je strukturována do třech hlavních částí. Teoretická část se zabývá jednak typologií kluzných látek, dále popisuje mechanismus lisovacího procesu a podrobně se věnuje metodám hodnocení viskoelastických vlastností. Tato část je zpracována přehledně, poměrně popisným způsobem a opírá se o více než 200 literárních citací. Tam, kde je to účelné, autorka popisuje různé alternativní přístupy a pohledy prezentované jednotlivými autory. Výsledky různých autorů se snaží porovnávat, ačkoliv to není vždy jednoduché. Domnívám se však, že by nebylo na škodu se k některým převzatým tvrzením kriticky vyjádřit,

Experimentální část je poměrně stručná. Je to zřejmě způsobeno standardizací uvedených postupů v rámci pracoviště, jelikož však s těmito postupy nejsem do detailu obeznámen, některé konkrétní detaily používaných technik mi nebyly zcela zřejmé a své dotazy k tomuto aspektu připojuji pro případnou diskusi. Výsledky zaujímají v úhrnu asi 50 stran. Je uveden přehled všech výsledků ve formě průměru opakovaných měření a směrodatné odchylky. Stejně hodnoty jsou následně zpracovány i v podobě krabicových grafů, které poskytují ještě další informaci o variabilitě měřených dat. Ze statistického pohledu je tedy k dispozici dostatek informací o primárních datech i o jejich spolehlivosti. V práci jsem však postrádal grafy, které by analyzovaly pozorované trendy a souvislosti. Trendy jsou sice diskutovány v textu, ale sledování diskuse v širším kontextu vyžaduje neustálé porovnávání údajů z několika tabulek, což činí analýzu dat velmi pracnou a zdlouhavou.

V diskusní části jsou diskutovány výsledky primárních měření i počítaných charakteristik, jako je pevnost, plasticita, či parametry lisovací rovnice. Diskuse se opírá o porovnání chování formulací obohacených o kluzné látky ve srovnání se samotnými excipienty. Do diskuse se kromě vlastních výsledků zapojují i podpůrné informace o chování jednotlivých základních excipientů, které vycházejí z literárních poznatků i ze zkušeností pracoviště. Zejména informace o typickém plastickém či fragmentačním průběhu lisování jednotlivých excipientů hraje zásadní roli při popisu pozorovaných závislostí. Diskuse rozdílné plasticity materiálů správně pracuje jak se specifickým povrchem příslušných látek, tak i zohledňuje odlišné materiálové složení, které určuje základní hustotu a sílu mezipovrchových interakcí. Autorka se též snaží o porovnání vlivu obou testovaných kluzných látek. Závěry, které uvádí, jsou legitimní, domnívám se však, že by bylo účelné více popsat mechanismus funkce obou kluzných látek, které se svými vlastnostmi velmi podstatně liší. Práce sice souhrnně pracuje s kluznými látkami, ale některé popisované aspekty přináležejí spíše lubrikační, či spíše antiadhezivní roli těchto látek. To by pomohlo hlouběji diskutovat pozorované rozdíly při měření sypných vlastností a při vlastním lisování. Z praktického hlediska je významná komplexní diskuse vlivu obou typů kluzných látek na různé typy excipientů, která může být východiskem pro jejich optimální formulační využití.

V práci jsem našel určité nepřesnosti věcného i formálního charakteru. Z části se může jednat i o důsledek odlišných zvyklostí v různých oborech. Jejich stručný soupis uvádím níže, především pro informaci autorky práce a nevyžadují, aby na ně bylo reagováno, pokud to autorka neuzná za vhodné

1. Str 19 - odst. 2 – „vyšší pevnost je způsobena vyšší lisovatelností“ - to je definice, nikoliv výsledek
2. Obr. 1.3 - z obrázku nevyplývá, zda se jedná o agregáty nebo primární částice. Vzhledem ke zvětšení se jedná o agregáty. Vzhledem k tomu že v dalším textu se píše o aglomerátech částic, vyvolává titulek mylný dojem, že jsou zobrazeny primární částice.
3. Str. 35, rovnice 7 - D je relativní hustota zdánlivá hustota slouží zpravidla k vyjádření hustoty pórovité látky a má standardní rozměr hustoty g/m³. Relativní hustota je naproti tomu bezrozměrná
4. Chybí seznam symbolů, u některých veličin v textu nejsou uvedeny jednotky
5. Popis pochodů při měření záznamu síla-dráha je nepřesný. Jednak není uvedeno, že rozdíl tlaků na horním a dolním lisovacím trnu je důsledkem tření na stěně matrice, což vyplývá z bilance sil $F(\text{horní}) = F(\text{dolní}) + F(\text{třecí})$, ale přičítá se pohybu trnu. Dále pak při pohybu v úsek AB není mezi pochody zmiňována elastická komprese, která samozřejmě musí probíhat, má-li se v úseku B-C uvolnit. Plocha E1 nikdy nemůže být energií spotřebovanou na překonání tření při lisování. Jelikož celková energie spotřebovaná při kompresní části procesu je integrálem síly po dráze v rozmezí A-D (tedy je rovna ploše pod křivkou A-B), musí i složka energie potřebná k překonání tření být součástí této plochy. Konkrétně v příkladu na obr 1.13 je plocha E1 zjevně větší než E2+E3, což dokládá mylnost uváděného tvrzení. Ve skutečnosti je plocha E1 pouze ÚMĚRNÁ energii spotřebované na přeuspořádání. Z tohoto důvodu je celková energie pouze E2+E3, jak se uvádí např i v Bauer a kol.: Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie (2002). Jelikož se však E1 interpretuje jak samostatně, tak i v poměrech pouze v relativním porovnání hodnot, nezpochybňuje tato nepřesnost v žádném případě výsledky jako takové.

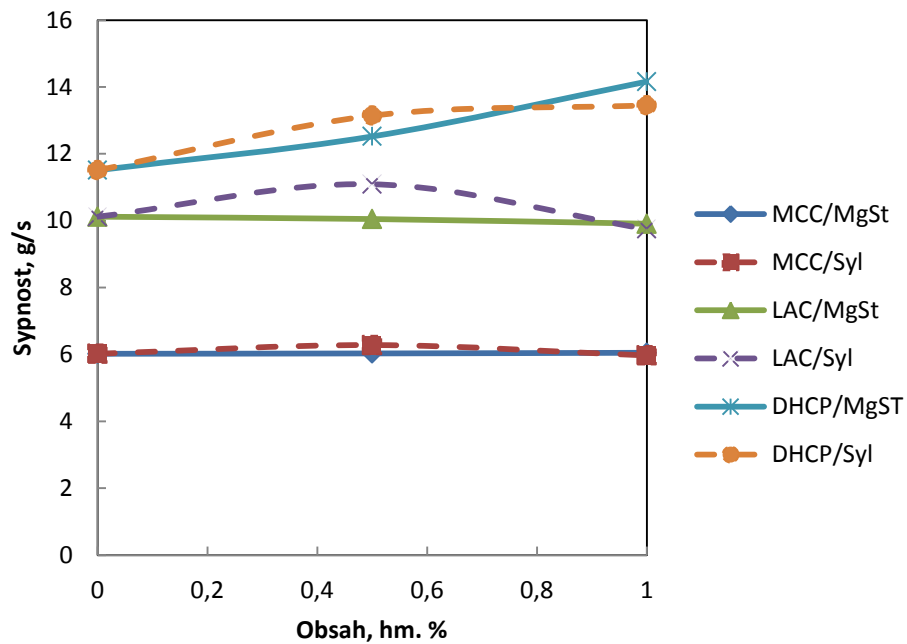
6. Z rozměrové analýzy rovnice (8) vyplývá, že W je MĚRNÁ energie uložená v tabletě (J/m^3). Popis není přesný a jednotka není uvedena
7. Některé číselné údaje jsou uváděny s přesností na až 5 platných číslic, či na tři desetinná místa. Minimálně v některých případech tato přesnost neodpovídá přesnosti metod, které byly použity k jejich naměření
8. Slangové vyjadřování "elastická energie", "částice působí vyšší energií"

Přes uvedené připomínky předložená práce splňuje v plném rozsahu vytyčené cíle, posouvá kupředu stav poznání jak v konkrétních zjištěních o chování nové kluzné látky, tak i po stránce metodologické Předloženou disertační práci proto jednoznačně **doporučuji k obhajobě**.

Jako námět pro diskusi při obhajobě disertační práce navrhuji následující body:

1. Byla před měřením provedena nějaká kondicionace vzorků tak, aby se ustálila jejich vlhkost na hodnotě rovnovážné k hodnotě prostředí použitého při kondicionování. Nebo byla stabilní vlhkost zajištěna jiným způsobem a ověřena?
2. Proč byly modelové formulace voleny pro všechny kombinace látek na stejných úrovních hmotnostního obsahu kluzné látky? Nebylo by vzhledem k mechanismu působení vhodnější volit stejná objemová procenta, nebo přizpůsobit množství kluzné látky specifickému povrchu základního excipientů?
3. Syloid, jako typický glidant, ovlivní ustálený tok partikulární látky více než tok incipientní. Jeho funkce je tak dosti patrná i za podmínek nízkých napětí. Stearát hořečnatý je naproti tomu především lubrikantem, jeho funkční mechanismus zahrnuje roztírání jeho částic, které probíhá až při vyšší úrovni mechanického namáhání. Jak tyto rozdíly ovlivní chování obou kluzných látek z hlediska sypných vlastností a z hlediska lisování?
4. Čím vysvětlujete, že zatímco přítomnost MgSt pravidelně snižuje energii E_2 , zatímco u Syloidu je tento vliv u různých excipientů jiný, u MCC je dokonce zcela opačný než vliv MgSt?
5. V závěru se konstatuje, že na sypnost látek má větší a pozitivní vliv stearan hořečnatý. Toto tvrzení bych při bližším pohledu neshledával tak jednoznačným. Z obrázku je patrné, že při obsahu 0,5 % má syloid pozitivní vliv na sypnost, a to výraznější než MgSt.

Čím tento trend vysvětlujete?



6. Trojexponenciální rovnice 20 obsahuje součet tří formálně identických členů. Regresní analýzou takové rovnice je proto možné získat nejméně 3 řešení, která budou mít páry parametrů $(A_i; T_i)$ shodných hodnot, avšak se vzájemně prohozeným pořadím. Řeší se tento problém tak, že pořadí párů $(A_i; T_i)$ se definuje tak, aby $T_1 < T_2 < T_3$, aby bylo řešení jednoznačné?

V Praze 14.1.2016

Doc. Ing. Petr Zámotný, Ph.D.