

Posudek disertační práce

Název: Stability studies of oral liquid preparations using HPLC

Autor: Mgr. Lukáš Zahálka

Oponent: doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Mgr. Lukáš Zahálka vypracoval disertační práci s názvem „Stability studies of oral liquid preparations using HPLC“. Práce je komentovaným souborem pěti publikací, u kterých je doktorand hlavním autorem (2) nebo spoluautorem (3). Doktorand se v práci zabývá stabilitními studii tekutých perorálních přípravků, jejichž využití je směřováno k pediatrickým pacientům. Celkem byla sledována stabilita u tří látek (propranolol, sotalol a furosemid) v několika formulacích. Disertační práce je členěna obvyklým způsobem a má celkem 114 stran, které jsou doplněny publikovanými pracemi v podobě příloh. Mgr. Zahálka je spoluautorem další publikace, která není součástí práce.

Téma disertační práce vychází z aktuální potřeby dostupnosti výše uvedených látek ve formě sirupu pro pediatrické pacienty. Získat informace o stabilitě daných léčiv v příslušné formulaci je vzhledem k podávání dětským pacientům zásadní. V případě propranololu a sotalolu byla publikována nejprve metoda pro jejich stanovení v sirupu a následně stabilitní studie, ve které bylo porovnáno několik možných formulací. V případě furosemidu jsou metoda i stabilitní studie publikovány současně.

V rámci teoretické části se autor zabývá historií chromatografie, obecně jejími principy a instrumentací, toxicitou nejpoužívanějších organických rozpouštědel, validací metod a ICH normami Q2(R1) a Q1A(R2). Autor zde cituje celkem 63 zdrojů. Nicméně většina práce pochází z cca 4 zdrojů, což mi nepřijde pro tento typ práce jako vhodný přístup. Díky tomu se autor ani neodkazuje na primární zdroje např. Evropský lékopis, USP (str. 26), ICH normu Q2R (str. 71). Dle mého názoru mohla být teoretická část pojata lépe a být daleko konkrétněji – část pasáží je příliš obecná a některé kapitoly nesouvisí přímo s tématem. Dále si myslím, že místo kapitoly o toxicitě organických složek mobilní fáze by byla pro čtenáře přínosnější kapitola týkající se dostupných informací o stabilitě studovaných látek, která zde zřetelně chybí.

Z formálního hlediska práce obsahuje pouze menší množství překlepů a je přehledná. Na druhé straně je zvolena neadekvátní velikost obrázků; na některých místech jsou ponechány prázdné půlstránky a vzhledem k současným tiskovým možnostem považuji jednostranný tisk za obsolentní. Autor na některých místech používá definici kruhem (str. 32 - počet teoretických pater); popřípadě se vrací k již zavedeným termínům (str. 33, – výškový ekvivalent teoretického patra). Komentáře k tematicky odpovídajícím pracím by bylo lepší spojit a dle mého názoru by měly dosažené výsledky komentovat na základě kapitoly „Výsledky a diskuse“ nikoliv reprodukovat abstrakt popř. úvodní části publikace (zejména publikace 1 a 3).

Dotazy:

Teoretická část

str. 17 – uvádíte, že UHPLC pracují do tlaku 120 MPa – je tomu skutečně tak?

str. 21 – je retenční čas látky dostatečným parametrem pro její identifikaci?

str. 36 – v jakém případě není příliš vhodný přídavek iontově-párového činidla pro zvýšení retence?

str. 37 – existuje hydrofobnější chemicky vázaná stacionární fáze než je C18?

str. 44 – v jakých koncentracích se pohybuje obsah organické složky v tzv. HILIC chromatografii?

str. 51 – co znamená termín „ultra-microinjection volume“?

str. 74 – pokud jsou UV-Vis spektra v jednom píku identická je možno s jistotou říci, že nedošlo ke koeluci více látek?

str. 75 – jak se dá určit S/N ze směrnice přímky a směrodatné odchylky?; jak je definován S/N v Českém lékopise?

str. 89 – proč se nevěnujete fotostabilitě?

Publikace 1

- podle čeho jste vybírali parametry pro SST a co je úlohou SST?
- jaké je ředění vzorku podle kapitole Sample Preparation Development?
- testované rozmezí pH bylo $3,3 \pm 0,2$ – a i malá změna pH vedla ke zvýšení retence analytů – všech? Tento efekt mělo snížení i zvýšení pH? U robustnosti metody píšete, že tyto změny nemají vliv na správnost stanovení. Je to v souladu i s kritérii SST?
- jak se pohybuje cena IPL propranololu ve srovnání s komerčně dostupným přípravkem?

Publikace 2

- píšete, že pH metr byl kalibrován v rozmezí 4,01 a 7,00; pH u přípravků bylo v rozmezí cca 2,8 – 3,2. Je to optimální kalibrace?

Publikace 3

- na základě čeho jste volili koncentraci pufru 17,7 mM?
- jaký je mrtvý retenční čas? Nemůže dojít ke koeluci případného degradačního produktu se sotalolem? Lékopisná metoda používá iontově-párové činidlo, nebyla by to lepší volba?

Publikace 4

- uvádíte, že na základě shody retenčního času sotalolu před a po autoklávování je doložena jeho stabilita, prosím o vysvětlení.
- v článku uvádíte, že bylo provedeno testování účinnosti antimikrobiální přísady, nicméně podrobnější zmínka tam není, mohl byste nastínit princip tohoto testování?

Publikace 5

- v práci chybí chromatografický záznam, na který se autor odkazuje.
- proč byla zahrnuta do separace i nečistota A, která je uvedena v lékopisném článku? Je složení vodné složky mobilní fáze uvedené v článku správné? Filtrovali jste celou mobilní fázi?
- U formulace F2 došlo k rozkladu methylparabenu na konci jej bylo cca 40 %, pozorovali jste na chromatogramu pík degradačního produktu?
- v tabulce 2 je u furosemidu uvedeno rozlišení – mezi jakými látkami je to počítáno?

Závěrem je nutno konstatovat, že doktorand mohl věnovat své disertační práci daleko větší pozornost a úsilí – zejména pak v teoretické části a v komentářích k publikovaným pracím, aby doložil svůj dostatečný přehled v dané oblasti. Vyhnul by se tak mnoha problémům. Na druhé straně je třeba také říci, že na základě získaných a publikovaných dat byly zařazeny do Národní části Českého lékopisu články dvou formulací propranololu pro perorální použití. Dále byla ověřena stabilita sotalolu a furosemidu v uvedených formulacích. Díky tomu je možno podávat výše zmíněná léčiva pediatrickým pacientům a farmakoterapie je v indikovaných případech účinnější a bezpečnější.

Po zvážení všech faktů lze práci Mgr. Lukáše Zahálky přijmout k obhajobě, pokud během obhajoby prokáže svůj dostatečný přehled v oboru.

V Hradci Králové, 4. 9. 2017

doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy,
FaF UK, Hradec Králové