

## Posudek vedoucího diplomové práce

Jméno studenta: Markéta Vilášková  
Studijní program: Chemie a technologie potravin  
Studijní obor: Technologie, hygiena a ekonomika výroby potravin  
Zaměření (pokud se obor dále dělí):  
Ústav: analýzy a chemie potravin  
Vedoucí diplomové práce: Mgr. Lukáš Dvořák  
Akademický rok: 2012/2013

### Název diplomové práce:

Studium disoluce u finálního farmaceutického přípravku.

Hodnocení diplomové práce s využitím klasifikační stupnice ECTS:

Kritérium hodnocení	Hodnocení dle ECTS
1. Aktuálnost použité literatury	A - výborně
2. Využití poznatků z literatury	A - výborně
3. Zpracování teoretické části	A - výborně
4. Popis experimentů a metod řešení	B - velmi dobře
5. Kvalita zpracování výsledků	A - výborně
6. Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze	B - velmi dobře
7. Formulace závěrů práce	B - velmi dobře
8. Přístup studenta k diplomové práci	A - výborně

Předloženou práci **doporučuji** k obhajobě a navrhuji hodnocení

**A - výborně**

### **Komentáře k diplomové práci:**

Diplomová práce s názvem Studium disoluce u finálního farmaceutického přípravku má rozsah 127 stran včetně dvou příloh a je členěna klasickým způsobem. Z Abstraktu získáme informace o rozsahu validační a vývojové činnosti včetně dosažených výsledků v rámci diplomové práce. Ne zcela souhlasím s formulací, že "UV/VIS metoda v důsledku neselektivity nevyhověla požadavkům pro využití ve farmaceutické praxi", neboť jak na str. 90, tak na str. 106 je uvedeno, že UV/VIS detekci lze použít za předpokladu, že v rámci testování proběhne před každým měřením korekce na extrakt Novo-passitu. V anglické verzi abstraktu bych jen přesněji definoval označení na "ICH Q2(R1) protocol".

Úvod obsahuje informaci o disolučních testech a jejich využití ve farmaceutickém průmyslu. Zároveň nás informuje o procesu validace v režimu Správné Výrobní Praxe (SVP), označeném v textu anglickou zkratkou GMP (Good Manufacturing Practise). Definuje cíle diplomové práce. Zde musím rozporovat tvrzení, že současně registrovaná metoda nebyla validována. Jeden ze základních požadavků v systému GMP na analytickou metodu používanou při propouštění finálních lékových přípravků na trh je doklad o její validaci. V případě metody QDP0015447 se jedná o validace prováděné oddělením výzkumu a vývoje společnosti Teva Czech Industries s.r.o. (TCI) s kódy dokumentů QDP0026643 a QDP0026663. Důvodem revalidace analytické metody je fakt, že výše uvedené validace neodpovídají kvalitou a rozsahem současným požadavkům.

Na stranách 15 - 55 je zpracována Teoretická část, která je zaměřena na Novo-passit tablety, farmaceutický přípravek obsahující jako jednu z účinných látek extrakt ze sedmi druhů bylin. Jejich účinky na lidský organismus jsou přehledně popsány na stranách 16 - 19. Výroba Novo-passit extraktu a guaifenesinu, další z účinných látek, je z hlediska patentových ochran pouze nastíněna. Stejně tak je tomu u výroby tablet. Na straně 22 u popisu složení přípravku by bylo vhodné lépe definovat postup homogenizace jednotlivých komponent.

Následující Kapitola 2 se věnuje disolucím - popisu přístroje, lékopisným požadavkům na provádění analytických metod a kvalifikacím. Zde je nutné upozornit, že disoluce neznamená uvolnění molekul (iontů) z krystalové vazby, jak je na str. 23 prezentováno. Proces výroby (homogenizace, granulace, potah) nesouvisí se změnou struktury účinných a pomocných látek. Disoluce představuje pouze schopnost účinné látky difundovat v čase z matrice pevné lékové formy do předepsaného disolučního média. Až na tento detail konstatuji, že ostatní pasáže věnované disolucím podávají komplexní přehled o dané problematice a navíc spojují obecné principy lékopisných článků s nejnovějšími poznatky v rámci vývoje a přístrojového vybavení. Informace obsažené v textu budou jistě podkladem pro obecná školení nových spolupracovníků.

Kapitola 3 Molekulová absorpční spektrofotometrie v UV/VIS oblasti, respektive Kapitola 4 Kapalinová chromatografie seznamuje čtenáře se dvěma možnými metodami stanovení obsahu účinné látky uvolněné z pevné lékové formy do disolučního prostředí. Zde nemám připomínek, obě kapitoly jsou sepsány srozumitelně a podávají důkaz o pochopení dané problematiky.

Úvod do kapitoly 5 pojednávající o validacích na str. 47 je nevhodně formulován a zaměřen detailněji na validace výrobních postupů a procesů, které nebyly součástí diplomové práce. Za nevhodné považuji především tvrzení o validaci firemní politiky. Ostatní části textu jsou na rozdíl od úvodních vět zcela srozumitelné a navíc je zřejmé, že autorka skutečně čerpala informace o validačních charakteristikách ze všech uvedených zdrojů. Pouze na str. 49 je v případě legendy u Tabulky 3 chyba v označení validačních charakteristik, které jsou/nejsou

požadovány. Prosím v rámci obhajoby o upřesnění.

Praktickou část zahajuje kapitola nazvaná Cíl diplomové práce, která definuje hlavní předměty laboratorní a dokumentační činnosti: provedení validace současně registrované analytické metody QDP0015447 podle současných požadavků mezinárodní organizace ICH a převod na efektivnější způsob detekce uvolněné API.

Kapitola 7 popisuje provedení validace registrované analytické metody QDP0015447. Podkapitola 7.1 popisuje obecné požadavky na validační protokol, které jsou již uvedeny v Teoretické části na str. 54. Identicky je tomu v případě validační zprávy a kapitoly 7.3 na str. 66. Tyto kapitoly mohly být vypuštěny. Tabulka 4 shrnuje akceptační kritéria definovaná ve validačním protokole a nikoliv ve validační zprávě, jak je v předložené práci uvedeno. Kapitola 7.3 shrnuje výsledky do validační zprávy formou Tabulky 5 a následně na stranách 68 - 81 detailněji seznamuje čtenáře s výsledky validace. Zde mám jednu výtku u charakteristiky robustnost. V Tabulce 5 je uveden vyhovující výsledek pro změnu otáček na přístroji AT 70 na 114 RPM, zatímco v Tabulce 11 je na základě kritéria přijatelnosti vyhovujících výsledků dosaženo až při změně otáček na 115 RPM. Prosím o vysvětlení. Na str. 80 u Tabulek 20 a 21 není zřejmé, které výsledky prezentuje sloupec "Původní obsah". Je možné tyto hodnoty lépe specifikovat?

Kapitola 8 diskutuje vývojové trendy, limitace a závěry vývojové činnosti. Na str. 83 musím rozporovat konstatování, že Novo-passit extrakt obsahuje účinnou látku guaifenesin, a proto nebyl zakomponován do připraveného placeba. Extrakt nebyl použit z důvodu komplikovaného a ne jednoznačně identifikovaného složení (rostlinný extrakt s výtažky ze sedmi bylin), které by mohlo s absorpčními maximy guaifenesinu interferovat. Nicméně byl extrakt v rámci vývoje a selektivity testován a výsledky diskutovány na str. 90.

Nad rámec stanovených cílů diplomové práce byl připraven a vydán validační protokol k UHPLC metodě (QDP0056753). Jak jsme se již v kapitole 5.4.1 o validačním protokole dozvěděli, obecně protokol nemusí obsahovat údaje o expiraci jednotlivých komponent, jak je nyní uvedeno na str. 97. Při této příležitosti je nutné upozornit, že při provádění validace s uvedenými surovinami by byla práce zamítnuta, neboť např. standard guaifenesinu s označením 033-7 již proexpiroval (03/2013), stejně jako Novo-passit extrakt (03/2013). Zde navíc chybí identifikační kód šarže extraktu. Myslím si, že tyto informace byly omylem kopírovány z kapitoly 7.1, neboť ve vydaném dokumentu QDP0056753 společnosti TCI informace o konkrétních šaržích a expiracích uvedeny nejsou a je zcela jasné, že pro validační účely budou použity novější suroviny a nově nastavený standard guaifenesinu.

Na straně 106 a 107 autorka kapitolou Závěr sumarizuje výsledky dosažené v rámci diplomové práce. Na stranách 108 - 118 jsou uvedeny kapitoly Seznam použité literatury (53 odkazů), Seznam použitých symbolů zkratk, Seznam obrázků (38), Seznam tabulek (26) a Seznam příloh (2).

Kromě výše uvedených nepřesností se v textu vyskytuje několik chyb formálního nebo typografického rázu, jako např. chybějící "m" na str. 23 u slova "zabezpečení" nebo "C" v názvu kapitoly "Vývoj nové UHPL metody" na str. 95 a dále např. "detektor měřícího zářivou energii" na str. 37, "Jestliže se složením mobilní fáze nemění..." na str. 43. V Tabulkách 23 - 26 jsou uvedeny místo desetinných čárek desetiné tečky. Na straně 58 je chybně označen interní dokument TCI jako NO\PCQ\093/V6 místo NO\PQC\093/V6.

Teoretická i praktická část diplomové práce dokazuje obecný přehled Markéty o sledované tématice. I přes všechny uvedené připomínky si dovoluji tvrdit, že se autorka plně orientuje v problematice fyzikálně-chemických metod jako jsou disoluce, UV/VIS spektrofotometrie, chromatografické techniky. A to nejen z pohledu teoretických aspektů, ale především

schopností techniky používat jak v rámci rutinních měření, tak i při vývojové činnosti. Při provádění vývoje a validace postupovala v souladu se všemi citovanými odkazy na interní dokumentaci a GMP systém v TCI zavedený. Zároveň koordinovala své činnosti podle dostupných farmaceutických legislativních předpisů. V oblasti vývojové se Markétě podařilo najít cestu k efektivnějšímu způsobu analýzy obsahu účinné látky v Novo-passit tabletách. Díky sjednocení přípravy standardních a zkoušených roztoků a díky změně chromatografického systému byla dosažena výrazná eliminace časových nároků na provádění disolučních testů. Tato metoda bude po nezbytném provedení validace a srovnávací studie s metodou QDP0015447 registrována a bude sloužit výhradně nebo jako alternativní při testování přípravku a propouštění Novo-passit tablet na trh. Tato práce je typickým příkladem dnes již nezbytného propojení akademického světa se sférou komerční.

Na základě všech uvedených skutečností se domnívám, že diplomová práce splnila veškeré požadavky kladené na absolventa, a proto ji rozhodně doporučuji k obhajobě.

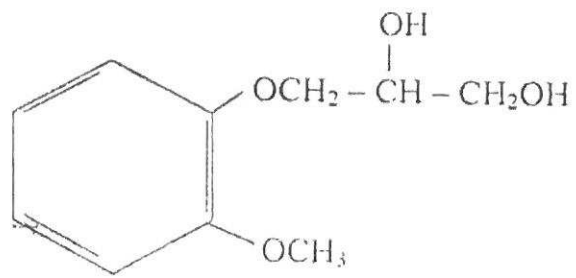
**Otázky vedoucího diplomové práce:**

1. Na str. 23 nalezneme informaci o využití disolucí při vyhodnocování disolučních profilů z pevných a polotuhých lékových forem. Dovedete tyto formy vyjmenovat?
2. UHPLC analýzou byla zjištěna přítomnost beta isomeru guaifenesinu. Dovedete říci, který atom uhlíku je za optickou aktivitu v případě guaifenesinu zodpovědný?
3. Na str. 45 je uvedeno, že během analýzy chromatografickými technikami dochází k rozdělení všech složek. Přitom existují případy, kdy dochází ke koelucím a jeden pík reprezentuje jednu nebo více složek analytu. Existuje možnost takovou koeluci prokázat?
4. Na str. 48 dostáváme informaci, že metody lékopisné není nutné validovat. Pamatuje farmaceutická legislativa i na tento typ testů?
5. V Tabulce 5 na str. 67 sumarizujete výsledky validace. V případě robustnosti při zkoumání vlivu teploty na analýzu došlo k odchýlení od validačního protokolu, kdy bylo požadováno ověření při teplotě 35°C, zatímco Tabulka 5 udává pozitivní výsledek až při 36,5°C. Dokážete zdůvodnit?

V Opavě dne 22.5. 2013



podpis vedoucího diplomové práce



*Strukturni vzorec guaiifenesinu*