

Oponentní posudek doktorské disertační práce

Název: Studium vlivu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na parametry rovnice lisování

Autor: Mgr. Pavel Ondrejček

Školitel: Prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Oponent: Prof. Ing. Zdeněk Bělohav, CSc.

Předložená doktorská disertační práce magistra Ondrejčka prezentuje experimentální studii věnovanou hodnocení tokových vlastností vybraných plniv a kluzných látek, popisu a analýze jejich chování při lisování tablet a posouzení jejich vlivu na pevnost tablet. Autor disertační práce využil bohatých teoretických i praktických zkušeností školícího pracoviště v oblasti technologie tablet léčiv. Kromě spolupráce s průmyslovými partnery se mohl opřít také o vlastní publikace, příspěvky na českých a zahraničních konferencích i o získané grantové projekty. Předložená doktorská práce (téměř 300 stránek) je v porovnání s pracemi v podobných technologických oborech velmi rozsáhlá.

Název práce je poněkud neobvyklý, neboť samotná rovnice pro popis lisovacího procesu a zejména parametry rovnice jsou pouze podpůrným nástrojem pro studium chování látek při lisování tablet. I podle samotného obsahu práce a především podle závěrů práce by zřejmě lépe odpovídal realitě název např. „Studium vlivu plniv a kluzných látek na lisování a vlastnosti tablet“.

Literární přehled nabízí široký a zajímavý přehled o procesu tabletování léčiv s důrazem na popis matematického modelování lisování tablet. Některé pasáže sice nesouvisí přímo s tématem disertační práce, vhodně však dotvářejí teoretický základ práce. Na některých místech je obsažena souhrnná analýza uváděných informací, např. v úvodu podkapitoly 2.4 „Lisovací proces“. Na konci celé podkapitoly 2.4 by byla proto velmi užitečná souhrnná kritická analýza literárních údajů, zaměřená zejména na velký počet používaných lisovacích rovnic.

Kapitola „Experimentální část“ představuje pestrý a rozsáhlý výčet pracovních postupů, použitých přístrojů a výpočetních vztahů. Pouze u podkapitoly „Použité statistické metody“ bych očekával podrobnější informace o regresní a korelační analýze a také o metodě hlavních komponent. Zvláště pro ověření optimální formy a parametrické citlivosti použité lisovací rovnice mohla být využita metoda cíleného plánování experimentů (označována často zkratkou DOE).

Vlastní tvůrčí práce autora je uspořádána do dvou kapitol – „Výsledky“ a „Diskuze“. Na rozdíl od často používané jediné společné kapitoly „Výsledky a diskuze“ je to pro mě nezvyklé členění, protože odděluje výsledky experimentů od bezprostřední diskuze a tím ztěžuje čtenáři orientaci při porovnávání údajů a při hledání souvislostí.

Informace obsažené celkem v 63 protokolech kapitoly „Výsledky“ jsou jen omezeně využitelné pro cíle disertační práce. Bylo by proto vhodnější extrahovat do samotné práce pouze důležité části protokolů bez formálních údajů a samotné kompletní protokoly uvést případně v příloze disertační práce.

Kapitola „Diskuze“ představuje podrobný komentář naměřených a statisticky analyzovaných dat, doplněných věcnou diskuzí. Některé pasáže zahrnující popis teorie nebo literární rešerši (např. úvod podkapitoly 5.1.1 nebo 5.1.2) by měly být spíše přesunuty do „Teoretické části“, rozsáhlý úvod podkapitoly 5.2.2 věnovaný analýze hlavních komponent parametrů lisovací rovnice do „Experimentální části“.

Pečlivě zpracované a srozumitelné „Shrnutí závěrů práce“ je rozděleno do tří relativně samostatných skupin. První část je věnována popisnému hodnocení tokových vlastností plniv a jejich směsí s kluznými látkami. Možná by zde byla užitečná stručná zmínka o příčinách vlivu kluzných látek na tokové vlastnosti směsí a na existenci optimální koncentrace kluzné látky. Druhá část závěrů popisuje a analyzuje chování vybraných excipientů během lisovacího procesu s využitím lisovací rovnice. Třetí část je věnována hodnocení vlivu typu plniv popř. jejich směsí s kluznými látkami na pevnost tablet.

Kapitola „Literatura“ nabízí velice důkladně zpracovaný a formálně jednotný přehled téměř 300 citací s velkým počtem odkazů na publikace z posledních 5 let.

K doktorské disertační práci mám následující dotazy:

1. V literárním přehledu jsem nenalezl informace o vyšší, mechanistické formě matematického modelování procesu lisování tablet. V jaké míře jsou tyto modely rozšířeny, případně hodláte se jim v budoucnosti věnovat?
2. Pro regresní analýzu experimentálních dat s využitím lisovací rovnice byl použit program „Origin“. V práci jsem však nenalezl žádné další informace o technice a kvalitativním hodnocení regresní analýzy, zvláště když použitá lisovací rovnice obsahuje kromě absolutního členu řadu tří formálně stejných exponenciálních členů. Existuje ještě dostatečný prostor pro budoucí modifikace a případný rozvoj použité lisovací rovnice?
3. Podle jakého hlediska jsou v tabulkách uváděny hodnoty regresních parametrů a korelačních koeficientů s přesností na čtyři desetinná místa?
4. V protokolech jsou u krabicových grafů uváděna výrazně odlehlá měření. Jaká je příčina jejich vzniku, byla tato informace případně využita při modelování a interpretaci parametrů modelů? Jaké formy korelační analýzy byly použity zejména s ohledem na přítomnost odlehlých měření, byla zvažována možnost aplikace parciální nebo neparametrické korelace?

Formální připomínky:

1. Blíže nspecifikované parametry matematického modelu (a_2, a_3, \dots) v abstraktu disertační práce nepřináší žádnou informaci.
2. Definované cíle práce představují spíše abstrakt abstraktu, jediný formulovaný cíl – ověření poloempirické rovnice neodpovídá zaměření, výsledkům a závěrům disertační práce.
3. Práci by nepochybně prospěl přehled všech použitých symbolů, vysvětlivky na začátku 4. kapitoly tuto funkci neplní.
4. Dvě publikace v příloze disertační práce nesouvisí s tématem předložené disertační práce a měly by být proto uvedeny pouze jako doplňkový materiál při obhajobě práce.
5. Poslední odstavec kapitoly „Shrnutí závěrů práce“ samostatně do závěru nepatří.
6. Řada údajů v protokolech je nesrozumitelná nebo nečitelná, např. protokol č. 4.1 až 4.6.
7. Str. 77: je p skutečně hladina významnosti?
8. Symbol t_1 je rychlost, jako rychlost je však označována i jeho reciproká hodnota.
9. V celé kapitole „Diskuze“ není třeba uvádět a komentovat všechny statisticky nevýznamné parametry matematického modelu.
10. Není zcela jasný důvod záměny indexů parametrů A_{20} (str. 46) za A_1 (str. 73).

Závěr:

Hodnocená doktorská disertační práce pana magistra Pavla Ondrejčka je zpracována i přes určité výhrady oponenta ke koncepci a návaznosti jednotlivých kapitol přehledně a na dobré stylistické úrovni, s minimem formálních nedostatků. Práce poskytuje čtenáři přehled jak o velkém množství užitečných informací, údajů a poznatků, tak i o používaných metodách.

Předloženou doktorskou disertační práci, její teoretické a hlavně praktické zaměření, metodiku matematického modelování, analýzu a interpretaci získaných výsledků, získávání experimentálních dat a jejich zpracování a vyvozované závěry hodnotím velmi pozitivně.

Protože disertační práce splňuje rámcová kritéria, potřebná pro úspěšné zakončení doktorského studia, doporučuji práci pana magistra Pavla Ondrejčka k obhajobě.