

## Posudek bakalářské práce

**Název práce:** Význam toxikologického hodnocení léčiv v rámci procesu validace čištění výrobních zařízení

**Autor práce:** Dominika Anežka Kolářová

**Vedoucí práce:** doc. Ing. Miloslav Pouzar Ph.D.

V úvodní části teoretické části práce autorka zmiňuje několik případů kontaminace léčiv, jejichž tragické následky vyvolaly potřebu zavedení procesu validace čištění výrobních zařízení. Dále podrobněji popisuje základní příčiny a typy kontaminace farmaceutických přípravků a nejběžnější postupy čistících operací. V části věnované problematice limitů, které jsou využívány v rámci procesu validace, věnuje pozornost zejména způsobu výpočtu indexu nazvaného povolená denní expozice (PDE), který je založen na hodnocení toxických účinků příslušné farmaceuticky aktivní látky (API). V závěrečné kapitole teoretické části jsou pak zmíněny techniky odběru a analýzy vzorků, které jsou nejčastěji aplikovány při kontrole dodržování příslušných limitů.

V rámci praktické části práce bylo provedeno hodnocení toxických účinků osmi vybraných zástupců antihistaminik (bilastin, cetirizin, desloratadin, fexofenadin, hydroxyzin, chlorfenamin, loratadin a mepyramin). Shromážděná data z toxikologických, klinických a epidemiologických studií byla následně využita pro výpočet hodnot PDE. Alternativní hodnoty daného indexu byly rovněž vypočteny z hodnot expozičních limitů, regulujících výskyt látek v ovzduší v pracovním prostředí (OEL). Obě hodnoty pro každou z látek byly následně porovnány s limitem COV, který reguluje křížovou kontaminaci na základě minimální terapeutické dávky příslušné API.

### K předložené práci mám následující poznámky, připomínky a dotazy:

- Vysvětlení významu některých zkratk je neúplné, nejasné, či nerespektuje zažitě české technické názvosloví - např. zkratka QTc je nedostatečně vysvětlena jako QTc interval, OEL jako expoziční limit, zkratka USP je formálně nesprávně vysvětlena jako Spojené státy Pharmacopeia apod.
- V případě některých účinných látek jsou použity jejich anglické názvy místo zažitých českých ekvivalentů – např. chlorfenamin/chlorphenamine
- V kapitole 2.3.1. na str. 31 je uvedeno, že terapeutická dávka (TD) pro desloratadin je 5 mg/den (což v případě člověka o váze 70 kg odpovídá dávce 0.07 mg/kg/den), v tab. 2.16. na str. 32 je ale pro minTD uvedena hodnota 5 mg/kg/den – jaká je tedy skutečně minimální terapeutická dávka pro desloratadin? Stejná nesrovnalost se objevuje i v případě cetirizinu (na str. 28 je uvedena TD 10 mg/den, na str. 29 v tab. 2.10 pak maxTD 5 a 10 mg/kg/den) – skutečně byl v rámci klinických studií pacientům podáván až 70-ti násobek běžné terapeutické dávky?
- V tab. 2.17 na str. 33 je v komentáři k hodnotě faktoru F4 pro desloratadin uvedeno „fetální toxicita bez zvlášť závažné toxicity“ – tato formulace je protimluvem, jelikož fetální toxicita je považována za zvlášť závažný projev toxicity; navíc test, který autorka použila k výpočtu PDE<sub>1</sub> pro desloratadin byl zaměřena na studium

reprodukční, nikoli vývojové toxicity – správný popis faktoru měl tedy být např. „projevy zvláště závažné toxicity nezjištěny“

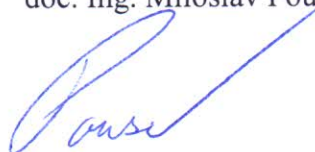
- V rámci toxikologického hodnocení chlorfenaminu (str. 39 – 42) autorka používá pro výpočet  $PDE_1$  hodnotu minimální terapeutické dávky (minTD) chlorfenaminu 12 mg/den. V kapitole 2.6.1 na str. 39 je ale uvedena hodnota terapeutické dávky 2 mg/den – jaká je tedy podle autorky skutečná hodnota minimální terapeutické dávky chlorfenaminu? Ve zprávě Evropské lékové agentury EMEA/MRL/513/98 z února 1999 se uvádí, že jednorázové podání dávky 0,11 mg/kg ochránilo morče před anafylaktickým šokem. Mohou výše uvedené informace nějak ovlivnit výpočet  $PDE_1$ ? Případně jak?

Autorka s určitými výhradami splnila parametry zadání, a proto **doporučuji** práci k obhajobě a navrhuji hodnocení známkou

**Velmi dobře**

V Pardubicích, dne 30. 6. 2017

doc. Ing. Miloslav Pouzar, Ph.D.



".