

Oponentský posudek

na disertační práci Mgr. Michaely Mádlové

„Impact of P-glycoprotein on drug absorption from the airways“

Předložená disertační práce byla vypracována zčásti na katedře farmaceutické technologie FaF UK v Hradci Králové, zčásti na King's College London. Její náplň je směřována do aktuální a vědecky zajímavé oblasti studia vlivu P-glykoproteinu na absorpci léčiv v plicích v *in vitro* podmínkách.

Práce je napsána v anglickém jazyce, má rozsah 123 stran a je dělená na úvod, cíl práce, materiál a metody, výsledky, diskuzi, závěry a literární odkazy. V teoretické části autorka přehledně nastínila současný stav poznání v problematice absorpce léčiv v plicích, jejích mechanismů, vlivu P-glykoproteinu na tuto absorpci a mechanismu jeho působení. Součástí je i přehled modelů, které se pro studium pulmonární absorpce léčiv používají. Cíle práce jsou formulovány uvážlivě a jasně. Použité materiály a metody jsou specifikovány dostatečně.

Výsledková část uvádí komplexnější charakterizaci morfologie lidských bronchiálních epitelálních buněk a ukázky elektronmikroskopických záznamů. Ke studiu transportu zvoleného léčiva (digoxinu) byly použity tři vybrané buněčné linie a dále model izolovaných plic potkana. Studován byl také vliv inhibitorů P-glykoproteinu na transport digoxinu. V části diskuze jsou dosažené výsledky fundovaně a kvalifikovaně srovnávány a hodnoceny. V závěrech jsou stručně a srozumitelně formulovány nové poznatky a informace, které byly v disertační práci dosaženy. Odkazy na literaturu jsou velmi bohaté – čítají více než 250 položek.

Práce je zpracována pečlivě a přehledně, po stránce obsahové i formální splňuje všechny požadované náležitosti. Postrádám pouze uvedení, že jde o disertační práci – zkratka Ph.D. na hřbetu vazby není nejšťastnějším vyjádřením faktu, že jde o disertační práci.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

1. V práci je používána celá škála experimentálně náročných a složitých technik, jejichž zvládnutí je v krátké době velmi obtížné. Jaký byl tedy podíl autorky např. na získání a interpretaci výsledků dosažených pomocí elektronového mikroskopu a izolovaných plic potkana?
2. I když je počet literárních odkazů bezpochyby úctyhodný, na práce z posledních dvou let je uveden pouze jeden odkaz, a to na disertační práci kolegy.
3. Obr. 18 – 21, tabulka 6 na straně 79: Jak vysvětlíte, že kumulativní koncentrace digoxinu ve 120. minutě nezávisela na koncentraci přidaného digoxinu, která se měnila v rozsahu tří řádů? Tento poznatek je zřejmě v rozporu se závěry uvedenými na straně 95, kde je uvedeno, že nedošlo k saturaci P-glykoproteinového transportéru

ani při nejvyšší koncentraci digoxinu (což je v souladu s tím, že zdánlivý koeficient permeability na koncentraci digoxinu prakticky nezávisel).

4. Jaká byla radiochemická čistota použitého ^3H -digoxinu? Dle tabulky 6 byla kumulativní koncentrace digoxinu ve 120. minutě více než milionkrát menší než koncentrace digoxinu použitého pro experimenty a i nepatrný podíl radiochemických nečistot mohl tedy významně ovlivnit dosažené výsledky (podle údajů výrobce je tato čistota vyšší než 97%).
5. Jaké byly hodnoty aktivity při měření kumulativní koncentrace ^3H -digoxinu? Dle údajů specifické aktivity ^3H -digoxinu a koncentrací uváděných v tab. 6 by tyto aktivity měly být nepatrné.

Závěr:

Disertační práce Mgr. Michaely Mádlové představuje hodnotnou vědeckou práci s kvalitním teoretickým přehledem a řadou experimentálních výsledků, které jsou náležitě zpracovány a interpretovány. Práce přináší nové informace a rozšiřuje poznatky o mechanismech absorpce léčiv v plicích. Tato práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci a proto ji doporučuji přijmout jako podklad k obhajobě pro získání titulu Ph.D.

V Hradci Králové, 16.11.2008



Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázníček, CSc.
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie