



*Univerzita Karlova v Praze*

*1. lékařská fakulta  
Farmakologický ústav*

*Prof. Dr. H. Farghali, Dr. Sc.*



Albertov 4  
128 00 Praha 2, Česká Republika

Telefon / Fax : +420 224968106  
E-mail : hfarg@lf1.cuni.cz

**Oponentský posudek doktorské disertační práce:**

**PharmDr. Martin Janovský „Možnosti potenciace účinku neopioidních analgetik“**

Předložená disertační práce PharmDr. Martina Janovského je v rozsahu 116 stran, obsahuje 9 kapitol. Hlavním cílem této disertační práce bylo: zjistit možnost zvýšení analgetické účinnosti novějších neopioidních analgetik selektivně nebo preferenčně tlumících COX-2 a to koxibů nebo meloxicamu v kombinaci s dalšími látkami. Očekávalo se, že tato analgetika vykazují příznivý profil gastrointestinální snášenlivosti. Za tímto účelem autor použil rozličných postupů.

Teoretická část obsahuje shrnutí nejnovějšího literárního přehledu o daném studijním tématu. Pak následují hlavní cíle této disertační práce, různé experimentální metody, výsledky a nakonec je uvedena část diskusní a závěrečná, následovaná 178 literárními citacemi. Chtěl bych zdůraznit, že vlastní výsledky disertace byly publikovány ve formě 2 původních prací v odborných vědeckých časopisech, a v obou publikacích je uveden PharmDr. Martin Janovský jako první autor s celkovou výší 1.8 impakt faktoru. Kromě těchto dvou publikací měl PharmDr. Janovský ještě jednu publikaci bez impakt faktoru v tuzemském recenzovaném časopise a jako spoluautor jednu publikaci s impakt faktorem bez vztahu k tématu vlastní disertace. Takže celková jeho publikační činnost představuje 4 publikace.

**Téma disertace** je nanejvýš aktuální, uvážíme-li, že mediátory zánětlivé funkce eliminují příčinu buněčného poškození a objasňují buněčný rozpad zbytků v případě

tkáňové obnovy. Bohužel je však zánět také příčinou bolesti a v případech, ve kterých buněčné poškození není eliminováno, může dojít až k chronickým bolestem a k poškození tkáně, tedy takovému, jak je možno vidět u rheumatoidní artritidy. Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NASIDs) a acetaminofen jsou často účinné při sledování zánětlivé bolesti, a to s různým stupněm úspěchu. Proto jsou studie, vedoucí ke zvýšení účinnosti této skupiny léčiv pomocí rozmanitých farmaceutických nebo farmakologických zásahů, velmi vítány.

**K řešení zadaných úkolů autor použil adekvátní metodické postupy** odpovídající současným požadavkům, což velmi dobře popsal na 20 stranách. Autor použil k hodnocení analgetického účinku dva typy preklinického modelu a to tzv. planter test u potkanů ( sledování akutní termické hyperalgesie) a algeziometrický test bolesti, tzv. writhing test (sledování akutní viscerální bolesti) u myší. Analgetická účinnost jednotlivých léčiv nebo jejich kombinací byla hodnocena statistickými metodami isobolografické analýzy.

**K výsledkům disertační práce.**

Autor v uvedených experimentálních podmínkách zhodnotil a porovnal analgetickou aktivitu a plazmatické hladiny meloxikamu po aplikaci meloxikamu vázaným s beta-cyclodextrinem a nemodifikovaným meloxilamem. Výsledky ukázaly, že vázanost v komplexu s beta-cyclodextrinem zvyšuje analgetickou aktivitu meloxikamu. Autor vysvětluje tento nálezná základě zvýšení systemické biodostupnosti meloxikamu v důsledku komplexní vazby s beta-cyclodextrinem. Na druhé straně však výsledky ukazují, že opioidy nenaznačují potenciaci analgetické účinnosti selektivních COX-2 inhibitorů, což je důležitý nálezná pro analgetickou kombinaci v preskribující praxi.

Práce je precizní a dobře zdokumentovaná. Kvalita této vědecké práce byla zdůrazněna již autorovými publikacemi.

**K předložené práci mám tyto následující dotazy:**

1. Účinky cyclodextrinů na průnik léčiva přes biologické membrány jsou prospěšné v solubilizovaných formách, které získaly popularitu založenou na jejich schopnosti časově maskovat nežádoucí fyzikálně-chemické vlastnosti. V této spojitosti mohou cyclodextriny zvýšit perorální biodostupnost, stabilizovat sloučeniny vůči chemické a enzymatické degradaci a mohou ovlivnit permeabilitu přes biologické membrány za určitých okolností.

Lékové formulace, obzvláště ty, které jsou spojeny s cílenými složkami (target) s limitovanou disolucí (např. oko, subkutánní prostor atd.), by mohly být pečlivě vyznačeny tak, že termodynamická aktivita léčiva v lékové formě je optimálně významná, takže cyclodextrin stačí solubilizovat léčivo, ale ne více, než je třeba.

Vývoj pevných nanočástic založených na hydroxypropyl-beta-cyclodextrinu usilujících o střevní transmukozní uvolnění léčiv, byl již publikován.

Přes jeho použití u komerčně vhodných léčiv, je v lékařské literatuře málo známo o klinické farmakologii solulizujících činidel, jako je beta-cyclodextrin per se.

Rád bych znal autorův názor na potenciální nežádoucí účinky chronického podávání farmaceutických lékových forem s obsahem beta-cyclodextrinu a/nebo jeho derivátů vůči různým orgánovým systémům.

2. Ve studii publikované v roce 2009 (Antinociceptive activity of buprenorphine and lumiracoxib in the rat orofacial formalin test: A combination analysis study Authors: Capuano, A ; De Corato, A ; Treglia, M ; et al. EUROPEAN JOURNAL OF

PHARMACOLOGY Volume: 605 Issue: 1-3 Pages: 57-62, 2009) bylo sděleno, že je stálý velký zájem o prozkoumání potenciální výhody kombinací mezi opioidy a nesteroidními zánětlivými léčivými (NSAIDs), koxiby. Autoři publikace použili orofaciální formalinový test u potkanů jako preklinického modelu zánětlivé trigeminální bolesti pro zhodnocení antinociceptivní aktivity analgetik a jejich kombinací. Interakce mezi dvěma léčivými byla určena také isobolografickou analýzou po kombinované aplikaci. Taková kombinace vedla k antinociceptivnímu účinku závislému na dávce, ukazující na jistý druh synergismu.

Jak byste vysvětlil tyto výsledky ve srovnání s vaší kombinací coxibů/kodein?

**Formální připomínky k práci žádné nemám.**

**Závěr:**

Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale i praktickou důležitost. Zaměření práce, výběr metod i interpretace výsledků jsou na velmi dobré odborné úrovni.

Závěrem konstatuji, že PharmDr. Martin Janovský prokázal, že si osvojil základy samostatné vědecké práce a předložený spis splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci, a proto komisi jednoznačně

d o p o r u č u j i,

aby byla práce předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazeči udělen titul Ph.D.

**Prof. Dr. H. Farghali, DrSc.**

H. Farghali

**V Praze dne 3.10. 2011.**