

Název práce: Aplikovaná farmakokinetika v preklinickém výzkumu

Autor: Mgr. Jana Královičová

Abstrakt:

Tato disertační práce se věnuje vývoji a praktickému využití potkaních modelů u preklinických farmakokinetických studií. Analýza zabývající se dopadem intra- a inter-individuální variability na výsledky v rámci komparativních studií na zvířatech ukázala, že cross-over uspořádání přináší u těchto experimentů přesnější závěry než často využívaný paralelní design. Výsledky získané na základě paralelního uspořádání se v rámci tohoto rozboru velmi lišily (AUC_{last} se pohybovalo se v rozmezí od 9,62 do 44,62 mg/ml.min.g). Při párovém porovnání jednotlivých paralelních skupin navíc konfidenční interval ve 4 případech z 15 nezahrnoval hodnotu 100 %. To znamená, že u více než čtvrtiny studií by bylo nesprávně usouzeno, že mají porovnávané lékové formulace jiné farmakokinetické vlastnosti, přestože jde ve skutečnosti o identický produkt.

Praktické využití cross-over uspořádání demonstrují farmakokinetické studie, porovnávající absorpci různých formulací s abirateronem a cinakalcetem. Nová, inovovaná formulace s abirateronem se nalačno vstřebávala lépe než reference (AUC_{last} reference 30,3 mg/ml.min.g, inovovaná formulace 81,0 mg/ml.min.g), což odpovídá očekáváním na základě předchozích *in vitro* dat. Podařilo se také vytvořit model pro testování vlivu současně požití potravy na absorpci, jenž byl na těchto formulacích vyzkoušen. Ve shodě s literárními údaji zde referenční produkt s jídlem dosáhl dvojnásobně vyšších hodnot AUC_{last} než nalačno (80,7 mg/ml.min.g po jídle, 40,0 mg/ml.min.g nalačno). Současná aplikace abirateronu a cinakalcetu s cykloheximidem, inhibítorem sekrece chylomikronů, v obou případech vyústila ve sníženou absorpční schopnost oproti samostatnému podání (AUC_{last} pro abirateron samostatně 12,3 vs. 5,5 ng.hod/ml s cykloheximidem; AUC_{last} pro cinakalcet samostatně 66,6 vs. 46,2 ng.hod/ml s cykloheximidem).

V rámci výzkumu bylo dále stanovováno žaludeční pH potkanů. Potkani mají v žaludku nalačno o něco vyšší pH (3,5), než jaké najdeme u lidí (1-2). Hodnoty lze ovšem upravit aplikací pentagastrinu, po němž se pH žaludku připodobňuje lidským podmínkám, nebo omeprazolu, kdy pH naopak roste k hodnotám, které se objevují u lidí trpících hypochlorhydrií. Tyto modulatory pH mohou být využity při sledování farmakokinetiky léčiv s pH-dependentní absorpcí, jak ukazuje praktický příklad studie s dasatinibem.

Poslední část práce se dotýká toxikokinetiky, kdy se zde popisuje model pro hodnocení post-mortem redistribuce alprazolamu u potkanů. Jedná se o první studii, jež podrobně mapuje změny koncentrací alprazolamu v krvi a vybraných tkáních, k nimž po smrti dochází. Plazmatické koncentrace léčiva byly ve všech časových bodech vyšší než před úmrtím, přičemž celkových nejvyšších hodnot bylo dosaženo v tukové a jaterní tkáni. Zatímco v plicích se množství alprazolamu příliš neměnilo, v jaterní, ledvinné a srdeční tkáni byl v průběhu 24 hod zaznamenán koncentrační vzestup. Navzdory limitům tohoto experimentu lze tedy očekávat, že i u lidí dochází po smrti k mírné redistribuci alprazolamu, jež může ovlivnit interpretaci toxikologických dat při vyšetřování úmrtí, která jsou s použitím alprazolamu spojená.