

Abstrakt

Absorpce léčiv z gastrointestinálního traktu po perorálním podání je klíčovým farmakokinetickým procesem spoluurčujícím následnou farmakodynamickou odpověď organismu a terapeutickou účinnost. Tato dizertační práce je věnována studiu faktorů, které tento proces ovlivňují. Zvláštní důraz je kladen na studium lymfatické absorpce, tj. míry vstřebávání účinné látky cestou intestinálního lymfatického systému.

Byla provedena řada *in vivo* studií na laboratorních potkanech. Farmakokinetické studie byly prováděny pomocí pravidelných odběrů krve z cévních katetrů po perorálním podání léčiva. Lymfatická absorpce byla zkoumána na modelu anestezoovaného potkana se zakanylovaným mezenterickým lymfatickým duktem. Testovány byly moderní léky, které byly spolupracujícími chemicko-technologickými pracovišti upraveny do inovativních lékových forem.

Abirateron acetát, lipofilní látka používaná v terapii karcinomu prostaty, se dobře vstřebával z trávicího traktu po podání ve formě olejových kuliček (oil marbles). Touto technologií se též podařilo snížit jinak velmi výrazný pozitivní vliv jídla. Abirateron acetát se nevstřebával ve významné míře cestou intestinálního lymfatického systému.

Lymfatická absorpce cinakalcetu, látky používané k léčbě hyperparatyreózy, byla naopak výrazná. Relativní podíl lymfatické absorpce na celkové systémové biologické dostupnosti byl 20%. To znamená, že jedna pětina látky, která se objevila v systémové cirkulaci, prošla předtím intestinální lymfou.

Biologická dostupnost kanabidiolu, důležitého kanabinoidu a látky registrované k léčbě některých forem dětské epilepsie, byla výrazně zvýšena přípravou mikro- a nanoemulzní lékové formy. Lymfatická absorpce zde hrála výraznou roli. Vstřebávání kanabidiolu probíhalo zhruba 1:1 cestou portálního krevního řečiště a intestinálním lymfatickým systémem.

Nilotinib, moderní tyrozin kinázový inhibitor používaný k terapii chronické myeloidní leukémie, byl podáván v lékové formě založené na enkapsulaci účinné látky do glukonových částic získaných z kvasinkových buněk. To vedlo k mírnému zvýšení biologické dostupnosti. Lymfatická absorpce byla nízká.

Ve studiích shrnutých a komentovaných v této dizertační práci byla podrobně popsána farmakokinetika vybraných moderních léků a lékových forem včetně podílu lymfatické absorpce. Tyto informace budou využity při vývoji účinných látek a lékových forem s lepšími absorpčními vlastnostmi, případně specificky cílenými do intestinálního lymfatického systému.

Klíčová slova:

Biologická dostupnost, lymfatická absorpce, abirateron acetát, cinakalcet, kanabidiol, nilotinib.