

Abstrakt

Spolehlivě fungující animální modely pro *in vivo* testování léčiv jsou pro preklinický výzkum nepostradatelné. Tato práce popisuje několik potkaních modelů, které byly zavedeny a optimalizovány k testování farmakokinetických a farmakodynamických vlastností vybraných léčivých látek a inovativních lékových formulací.

In vivo model pro sledování vývoje farmakokinetických parametrů léčiv během postnatální ontogeneze byl použit k testování rosuvastatinu, léčiva využívaného v terapii hypercholesterolemie. Byly pozorovány významně nižší hodnoty distribučního objemu a clearance a naopak vyšší expozice rosuvastatinu u potkaních mláďat ve věku odpovídajícímu přibližně dvěma rokům u člověka ve srovnání s mláďaty ve věku odpovídajícímu přibližně dvanáctiletým dětem, u kterých již farmakokinetické parametry rosuvastatinu dosahují úrovně dospělých. Na tomto základě lze tedy odhadovat, že by rosuvastatin v adekvátně redukováných dávkách mohl být podáván dětem s diagnostikovanou familiární hypercholesterolemií již od dvou let věku.

Nejspolehlivějšími modely pro testování biologické dostupnosti léčiv jsou modely využívající tzv. cross-over uspořádání. Za využití modelu s cross-over uspořádáním byly testovány inovativní lékové formulace s rivaroxabanem, abirateron acetátem a kanabidiolem.

Významně vyšších hladin antikoagulačně působící látky rivaroxabanu bylo dosaženo po podání této molekuly ve formě kokystalů s kyselinou šťavelovou oproti běžně dostupné komerční lékové formě.

Podávání abirateron acetátu, proléčiva abirateronu účinného v terapii karcinomu prostaty, ve formě olejových kuliček vedlo k významně vyšší biologické dostupnosti abirateronu ve srovnání s komerčně dostupnou lékovou formou. Navíc se díky této technologii podařilo snížit významný vliv současně podané potravy pozorovaný právě u léčivého přípravku v současnosti dostupného na trhu.

Kanabidiol, přírodní látka s obrovským potenciálem pro léčbu rozmanitých onemocnění, dosahuje velmi nízké biologické dostupnosti po perorálním podání. Z důvodu jeho lipofility se využívají rozmanité olejové roztoky. Ve srovnání se standardním olejovým roztokem bylo dosaženo významně vyšší biologické dostupnosti po podání kanabidiolu ve formě mikroemulze.

Mikroemulze s kanabidiolem byla rovněž testována stran protizánětlivých účinků potenciálně využitelných v léčbě revmatoidní artritidy. Za tímto účelem byl použit potkaní model kolagenem-indukované artritidy. Kanabidiol ve formě mikroemulze prokázal mírné, klinicky, histologicky a laboratorně hodnocené, protizánětlivé účinky.