

Obsah

1 ÚVOD	5
1.1 Základní pojmy – farmakokinetika a ADMETox.....	6
1.2 Postavení ADMETox v preklinickém vývoji léčiva	8
2 ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ PROCESY	
A JEJICH IN VITRO PREDIKCE	12
2.1 Typy průniku léčiva biologickými membránami	12
2.1.1 Pasivní difúze.....	13
2.1.2 Facilitovaná difúze	14
2.1.3 Aktivní transport.....	15
2.1.4 Endocytóza a exocytóza, pinocytóza, fagocytóza	16
2.2 Absorpce léčiv	16
2.2.1 Absorpce léčiv a faktory ovlivňující absorpci.....	16
2.2.1.1 Modely pro studium absorpce léčiv	18
2.3 Distribuce léčiv v organismu, faktory ovlivňující distribuci.....	22
2.3.1 Fyzikálně chemické vlastnosti – ionizace	22
2.3.2 Plazmatická stabilita	26
2.3.3 Vazba na plazmatické proteiny.....	27
2.3.3.1 Metody používané k určení vazby na plazmatické proteiny.....	28
2.3.3.2 Rovnovážná dialýza.....	28
2.3.3.3 Ultrafiltrace	28
2.3.3.4 Ultracentrifugace.....	29
2.3.4 Fyziologické bariéry distribuce	29
2.3.4.1 Hematoencefalická bariéra.....	29
2.3.4.2 Modely pro hodnocení průchodu látek přes hematoencefalickou bariéru	30
2.3.4.3 Další bariéry.....	31
2.3.5 Lékové transportéry.....	33
2.3.5.1 Klasifikace transportérů léčiv	33
2.3.5.2 Role transportérů při distribuci léčiv.....	35
2.3.5.3 Metody pro hodnocení interakce nově vyvíjených léčiv s lékovými transportéry.....	37

2.4	Metabolizmus léčiv	38
2.4.1	<i>In vitro</i> modely pro hodnocení metabolické stability	39
2.4.1.1	Jaterní mikrozomy	39
2.4.1.2	Primární lidské hepatocyty	40
2.4.2	Nukleární receptory	42
2.4.3	Hodnocení potenciálu nově vyvíjených látek způsobovat lékové interakce	46
2.4.3.1	Indukce izoenzymů cytochromu P450	46
2.4.3.2	Inhibice izoenzymů cytochromu P450	47
2.5	Mechanismy exkrece léčiv, faktory ovlivňující exkreci	49

3 ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY, VÝPOČET A PRAKTICKÝ VÝZNAM VE VÝVOJI LÉČIV

51

4 *IN SILICO* PREDIKCE ADMETox

54

5 STRUČNÝ PŘEHLED TOXIKOLOGICKÉHO HODNOCENÍ LÁTEK V RÁMCI PREKLINICKÉHO VÝVOJE

57

6 SEZNAM ZKRATEK

60