

Lékové formy a aplikační způsoby. Informace o léčivech. Legislativa oblasti léčiv. Výzkum a vývoj nových léčiv, klinické hodnocení léčiv, registrace. Výpočty ve farmakologii.

Léková forma = konečná podoba léčivého přípravku, v níž je podáván pacientovi

– Směs léčivých (LL) a pomocných látek (PL), kt. určuje tvar a vlastnosti léčivého přípravku, je přizpůsobena způsobu aplikace a ovlivňuje chování LL v organismu

Generace lékových forem:

1. generace = klasické lékové formy
2. generace = lékové formy s řízeným uvolňováním (retardety)
3. generace = lékové formy s řízenou biodistribucí

Klasifikace lékových forem

Podle konzistence: tekuté, polotuhé, tuhé, plynné (tuhé: tvarově specifické, tvarově nespecifické)

Podle způsobu užití: K vnitřnímu užití (*Ad usum internum*) – Peroralia, Parenteralia

K jinému užití (*Ad usum alium*) – Ocularia, Nasalia, Inhalanda...

Tekuté lékové formy

- Pro vnitřní užití:
 1. Perorální = roztoky, suspenze, emulze k perorálnímu použití, tinktury, kapky, sirupy
 2. Parenterální = injekce, infuze
- Pro zevní užití = oční kapky a vody, ušní kapky, nosní kapky; tekuté přípravky k aplikaci na kůži; tekuté přípravky k aplikaci na sliznice

Polotuhé lékové formy

- Aplikace na kůži nebo na sliznice, místní účinek (dermatologika) nebo celkový účinek (TTS)
- Masti, krémy, gely, pasty, náplasti s léčivou (TTS, Emplastra)

Tuhé lékové formy

- Tvarově specifické: tablety, čípky (rektální), vaginální globulky, tobolky
- Tablety: neobalené, obalené, enterosolventní, šumivé, dispergovatelné v ústech, s řízeným uvolňováním, žvýkací, vaginální
- Tobolky: tvrdé, měkké, enterosolventní, s modifikovaným uvolňováním

Plynné lékové formy = aerodisperze

- Topické = ušní, nosní, orální, sublingvální a kožní spreje
- Inhalační přípravky = tekuté (rozprašování tekutin), prášky k inhalaci (velikost částic určuje místo vstřebávání)
- Pěny = kožní, rektální, vaginální pěny

Aplikační způsoby

Systémová aplikace = léčivo se dostává do krevního oběhu → působí na celý organismus

- Enterální aplikace: p.o. a p.r.
- Parenterální aplikace: injekce a infuze

Lokální aplikace = léčivo se nevstřebává do krevního oběhu → působí jen v místě podání

- Zevní aplikace: na kůži, sliznice, oko, ucho...
- Vnitřní aplikace: léčivo podáno do GIT, ale z GIT se nevstřebává

Systémová aplikace – enterální

1. Perorální (per os, p.o.) – nástup účinku závisí na fyz-chem vlastnostech LL a PL, někdy ↓ biolog. dostupnost: first-pass efekt

2. Perrektální (per rectum) – nevyvolává nauzeu, ↓ biologická dostupnost než p.o. – malá plocha střevní stěny, kratší nástup účinku než p.o. – *plexus venosus rectalis* ústí přímo do dolní duté žíly („obchází játra“)

Systémová aplikace – parenterální

1. Neinjekční aplikace

- a) orální – vstřebávání sliznicí úst (bukálně, sublingválně), lipofilní látky – rychlá absorpce, př. nitroglycerin
- b) inhalační – plyny, páry těkavých roztoků nebo velmi drobné částice, terapie onem. dýchacích cest

- c) transdermální – lékové formy vyšších generací, řízené uvolňování (tzv. TTS), př. Evra (HAK), nikotinová náplast, opioidní analgetika
- d) transnazální – velké prokrvení nosní sliznice, ale lokální dráždivost nebo možnost narušení funkce cílií, př. kalcitonin, antimigrenika
- e) vaginální – př. Nuvaring (HAK)

2. Injekční aplikace

- a) injekce – malý objem kapaliny, i.v. aplikace – rychlý nástup účinku, i.m., s.c. – depo ve tkáni, postupná absorpce do krevního oběhu
- b) infuze – větší objemy kapaliny, parenterální výživa, minerály, glukóza, ATB, cytostatika atd.

Informace o léčivech

PIL = patient information leaflet / **SPC** = summary of product characteristics

SÚKL – WWW.SUKL.CZ - databáze léčiv on-line, PIL i SPC, informace o ukončení výroby, výpadcích, závadách v jakosti a stahování LP...

AISLP = automatizovaný informační systém léčivých přípravků (placená databáze)

EMA – ema.europa.eu (Evropská léková agentura)

Breviře, Remedia compendium – souhrny registrovaných LP (placené publikace)

Český lékopis 2009

- Farmaceutické dílo normativního charakteru, závazné
- **Účel: zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv**
- Informace o LP, LL a PL (a lékových formách) a zacházení s nimi při výrobě, přípravě, kontrole, skladování, předepisování a distribuci PRO farmaceuty, lékaře, veterináře, (bio)chemiky a biology, laboranty a osoby, podílející se na přípravě, výrobě, kontrole, hodnocení a skladování léčiv

Evropská část

1. díl: Zkušební metody, přístrojová technika a pomůcky, obalový materiál, obecné články lékových forem, obecné texty (např. o sterilitě), texty o specifických LF a LP (vakcíny, radiofarmaka, homeopatika...)
2. a 3. díl: Monografie (jednotlivé články) LL

Národní část

3. díl: Obecné tabulky, speciální část (LL, PL a LP národně specifické)

Lékopisná monografie – viz příklad ve studijních materiálech v ISu

Tabulky Národní části

Tab I: Omamné a psychotropní látky

omamné látky §§, psychotropní látky §, prekurzory OL a PL (§)

Tab II: Venena = léčiva velmi silně účinná („jedy“), označení: ††

Tab III: Separanda = léčiva silně účinná a žraviny, označení: †

Tab IV: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro dospělé

jednotlivé i denní terapeutické dávky, u velmi silně účinných léčiv i dávka maximální

Tab V: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro děti podle věku (0-1 rok, 1-6 let, 6-15 let)

Tab VI: Doporučené dávky některých léčiv používaných u zvířat

a další...

Základní legislativa oblasti léčiv

Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

+ příslušné prováděcí vyhlášky: O předepisování LP, správné lékařské praxi, výrobě a distribuci LP, registraci léčiv, o vyhrazených léčivých přípravcích

Zákon o léčivech stanovuje podmínky pro:

- výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, kontrolu a zneškodňování léčiv
- registraci, předepisování a výdej léčivých přípravků a prodej vyhrazených léčiv
- peregistrační sledování a mezinárodní spolupráci při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků v rámci EU
- povinnosti lékáren při přípravě, úpravě a vydávání LP
- zajišťování farmakovigilance
- kontrolu činnosti a sankce

Zákon o návykových látkách (167/1998 Sb.)

+ prováděcí vyhlášky: O evidenci a dokumentaci NL, tiskopisy, ...

= pravidla pro zacházení s OL a PL, s přípravky obsahujícím návykové látky a s látkami používanými při výrobě nebo zpracování návykových látek, tzv. prekurzory

Předepisování NL: **recept/žádanka s modrým pruhem**

- Podléhá přísné evidenci
- Recept – originál, dva průpisy
- Žádanka – originál, tři průpisy
- Na recept s modrým pruhem lze předepsat jeden druh LP, na žádanku 5 druhů LP s obsahem omamných látek skupiny I a psychotropních látek skupiny II
- Nelze použít recept pro opakovaný výdej (Repetatur)

Omamné látky

Skupina I – opioidy a další látky s vysokým rizikem vzniku závislosti

Skupina II – opioidy a další látky s nižším rizikem vzniku závislosti (např. kodein)

Skupina III – heroin, konopí, pryskyřice z konopí (především pro výzkumné účely)

Psychotropní látky

Skupina I – lysergid, mezkalin, MDMA...

Skupina II – psychostimulancia s rizikem vzniku psychické závislosti

Skupina III – barbituráty s možným vývojem závislosti (např. amobarbital, pentobarbital...)

Skupina IV – benzodiazepiny, některé barbituráty a další látky s možným vývojem závislosti při delším podávání (např. diazepam, oxazepam, fenobarbital...)

Lékopisné prekurzory

efedrin

pseudoefedrin → LP: výdej s omezením

ergotamin, ergometrin

Výzkum a vývoj nových léčiv

Fáze vývoje:

- 1) molekulové modelování vztahu receptor-ligand (*in silico* analýzy), syntéza a výběr nadějných chemických látek
- 2) **preklinické hodnocení**
 - *in vitro*: buněčné linie, izolované orgány...
 - *in vivo*: pokusná zvířata, zvířecí modely onemocnění
 - součástí také studie toxicity (teratogenita, kancerogenita, mutagenita, reprodukční toxicita
 - stanovení LD₅₀
- 3) **klinické hodnocení**
 - I. fáze – zdraví dobrovolníci
 - II. fáze – pilotní pokus s nemocnými
 - III. fáze – rozšířená studie s nemocnými, srovnání s dostupnou léčbou, placebem při úspěchu následuje registrace léčiva
 - IV. fáze – poregistrační hodnocení
 - pojem placebo, zaslepení studie, randomizace, informovaný souhlas
 - hlášení nežádoucích účinků a farmakovigilance

Registrace léčiv

- bez registrace nesmí léčivo na trh – s určitými výjimkami, kt. povoluje MZČR
- vyžaduje podrobnou dokumentaci z předklinického a klinického hodnocení, např. také návrh obalu a PIL apod.
- generika – pouze průkaz bioekvivalence s existujícím přípravkem
- registrační řízení provádí SÚKL – odborné posouzení žádosti o registraci
- držitel registrace, rozhodnutí o registraci
- Národní procedura – pro ČR
- Evropská procedura – pro státy EU
- Vzájemné uznávání – zjednodušená procedura mezi státy EU

Výpočty ve farmakologii

Hmotnostní zlomek: $w = m/m'$

Hmotnostní koncentrace: $c = m/V$

Směšovací rovnice: $c_1m_1 + c_2m_2 = c_3m_3$

Příklady:

- Kolik g KI navážíme pro přípravu 20 g 2% roztoku?
- Kolikaprocentní roztok vznikne rozpuštěním 2,5 g k. salicylové ve 100 g lihu?
- Kolik 20% roztoku glukózy a kolik vody potřebujeme pro přípravu 500 g 6% roztoku?