

# Životní cyklus léčiva

- Preklinický výzkum • Klinické hodnocení •
- Registrace • Propagace léčiv •

Mgr. Jana Kubátová, Ph.D.  
jana.kubatova@med.muni.cz

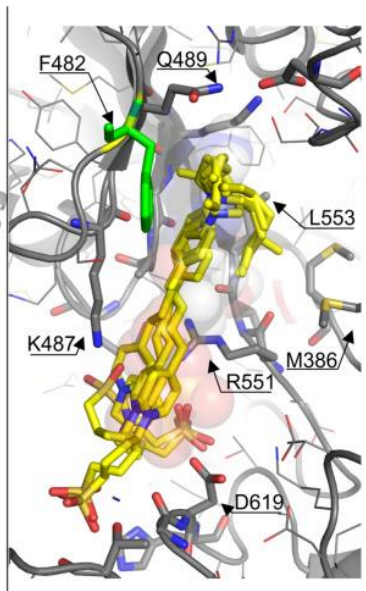
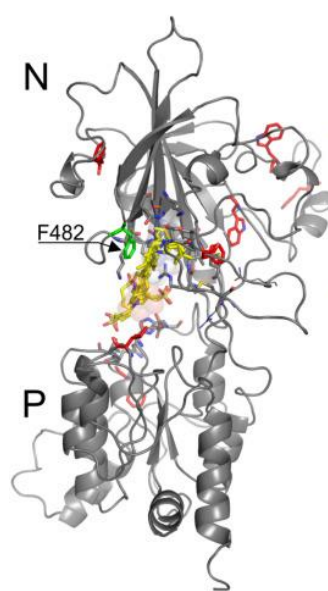
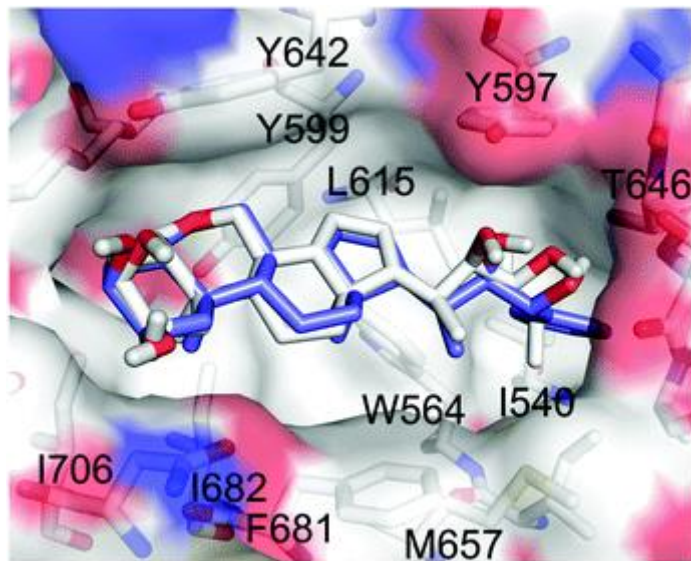
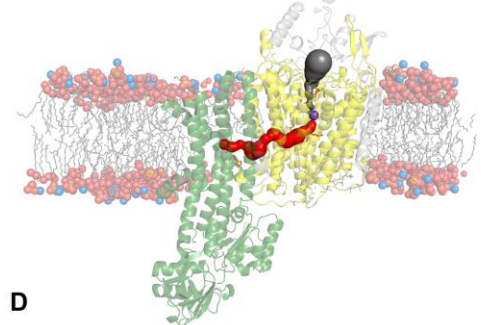
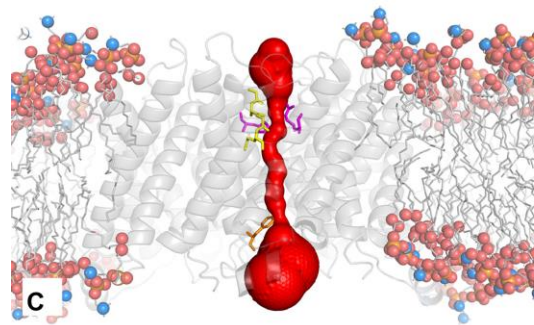
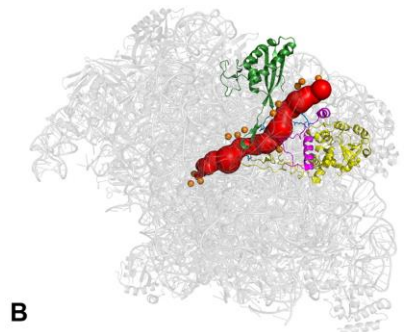
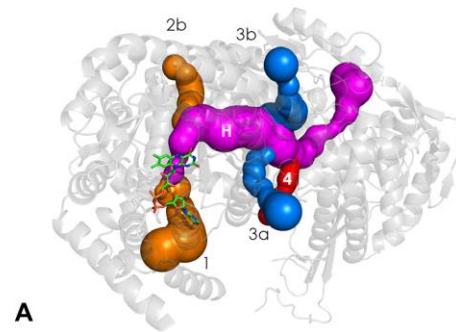
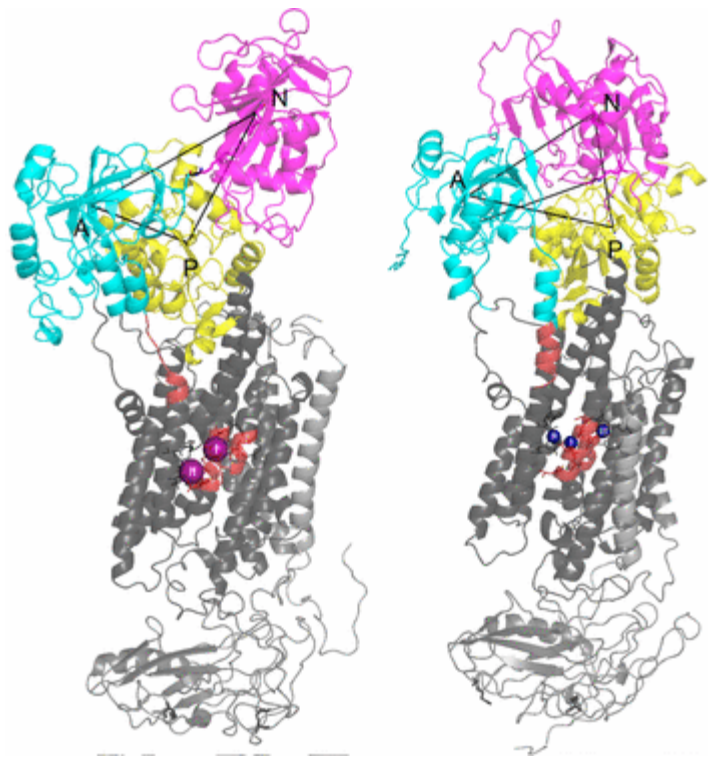
# Výzkum a vývoj nových léčiv

- Výběr kandidátní látky, **lékový design**:
  - **Modifikace struktury** známých léčiv
  - Vyhledávání **nových účinků** známých léčiv
  - **Analoga endogenních látek**
  - Testování látek **přírodního původu**



# Výzkum a vývoj nových léčiv

- ***In silico* metody** – molekulové modelování
  - **Interakce** látek s enzymy, iontovými kanály, receptory...
  - Nutná znalost struktury **cílového místa účinku**
  - Fyzikální a fyz-chemické vlastnosti
  - Klíčové: afinita, rozpustnost, přechod přes biomembrány
- **Screeningové testy** – testování velkého množství látek
- Odhad účinků, vč. toxických



# Preklinický výzkum

- **Cíl: předpovědět terapeutický účinek a toxicitu látky**
- Nezbytný před prvním podání člověku
- *In silico* – výpočetní technika (modelování, „superpočítače“)
- *In vitro* – mikroorganismy, buněčné a tkáňové kultury, izolované orgány
- *In vivo* – animální modely onemocnění
  
- **Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti**
- **(Ne)bezpečnost**
- **Účinnost** u cílového onemocnění

# Preklinika: toxikologické testy

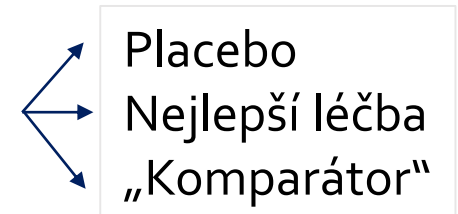
- *In vitro* a *in vivo* metody
- **Akutní toxicita** a letální dávka (LD<sub>50</sub>)
- **Subakutní a chronická toxicita**
- **Reprodukční toxicita, teratogenita**
- **Kancerogenita, mutagenita**
- **Speciální testy:** kožní a oční dráždivost apod.
  
- Člověk ≠ laboratorní zvíře

# Preklinika: využití zvířat

- 1986, závazné pokyny pro EU země k ochraně obratlovců užívaných pro experimentální účely
  - **Zásada 3R = replacement, reduction, refinement**
  - Zákon 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání
  - Vyhláška o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat
- **Člověk ≠ hlodavec** → nutnost 1 nehlodavčího modelu
  - Savci:
    - Hlodavci (**myš, potkan**, křeček, morče)
    - Zajícovci (**králík**)
    - Šelmy (pes, kočka, fretka)
    - Opice (makak, kočkodan) × **nikdy lidoopi**

# Klinické hodnocení

- Systematické testování léčivých přípravků **s účastí lidských subjektů** – nemocných nebo zdravých osob
- Dobrovolná účast ve výzkumu
- Schvaluje etická komise a SÚKL
  
- Cíle:
  - **Získat informace o farmakokinetice**
  - **Zjistit správné dávkování**
  - **Ověřit účinnost**, ev. srovnat účinnost
  - **Zjistit bezpečnostní profil**



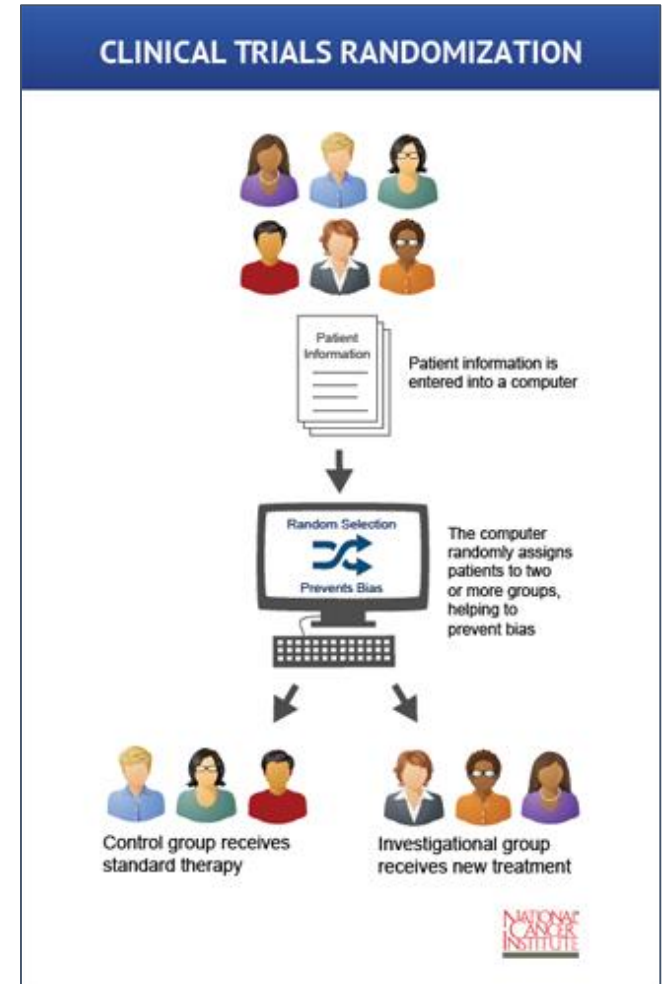


# Klinické hodnocení I. fáze

- První podání člověku
- Vždy za hospitalizace
- Hodnotí se **bezpečnost**, toxicita a farmakokinetika
- Stanovuje se **maximální tolerovaná dávka (MTD)**
  - Nejprve nižší dávka
  - Postupně se zvyšuje až k prvním projevům toxicity
  - **Navrhuje se dávka** pro další fázi výzkumu
- **Zdraví dobrovolníci**, příp. i nemocní
- Krátké trvání

# Klinické hodnocení II. fáze

- Zjišťuje se **optimální dávkování**
- Ověřuje se **účinnost** na dané onemocnění
- Sledují se **nežádoucí účinky**
  
- **Nemocní** – desítky až stovky
- Často více **ramen a randomizace**
  - Náhodné přiřazení subjektu do ramene
  - Omezení zkreslení výsledků



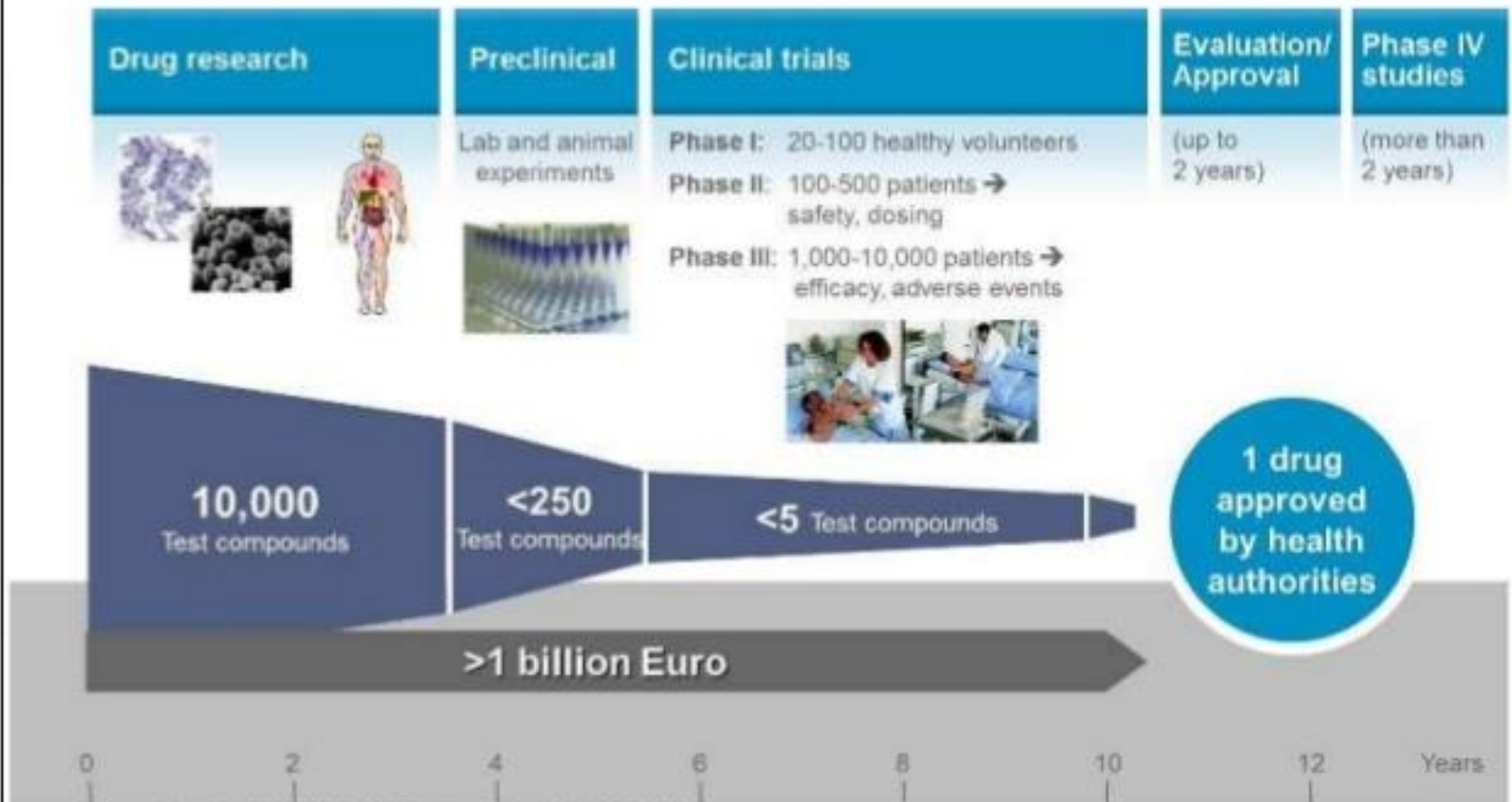
# Klinické hodnocení III. fáze

- **Srovnání účinnosti a bezpečnosti** HLP se standardem léčby nebo placebem
- Předchází registraci – posouzení SÚKL a uvedení na trh
- **Nemocní** – až tisíce → mezinárodní multicentrická KH
- Randomizace, **zaslepení klinického hodnocení**
  - Omezení zkreslení výsledků
  - **Dvojitě zaslepení** – ani zkoušející lékař ani subjekt neví, jakou léčbu dostává

# Klinické hodnocení IV. fáze

- Probíhá až **po registraci přípravku**
- Ověřují se účinky a bezpečnost v přípravku **v reálné klinické praxi** → **velké a různorodé skupiny nemocných**
- Zpřesnění lékových interakcí, léčby ve specifických populacích (děti, senioři, porucha funkce ledvin a jater)
- Vzácne nežádoucí účinky

# Drug Development process



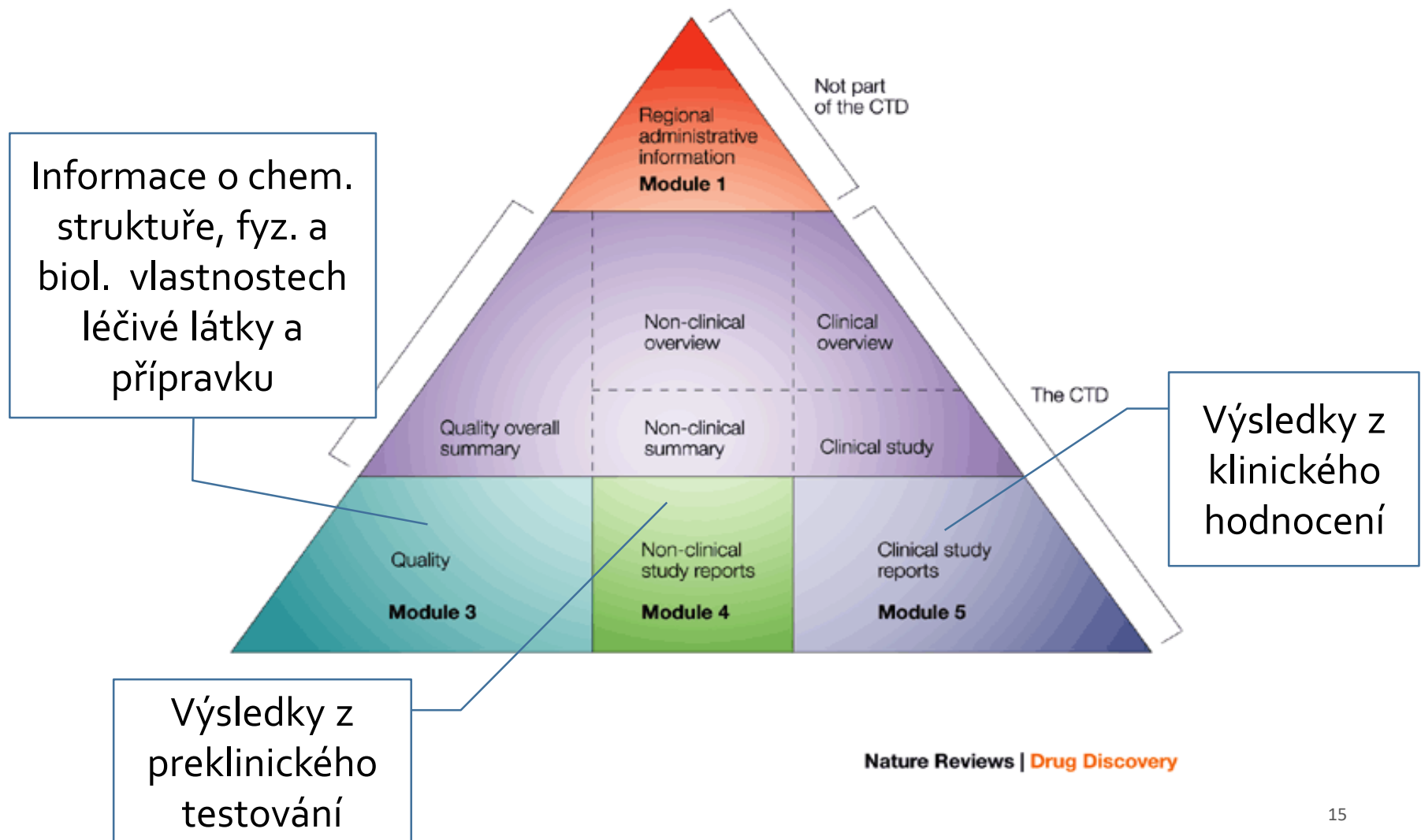
Source: based on PhRMA Profile Pharmaceutical Industry 2010

# Registrace nového LP

= schvalovací řízení před uvedením na trh

- Schvalovatel: **SÚKL** / EMA
- Žadatel: **výrobce** → budoucí držitel rozhodnutí o registraci
- **Dokumentace** o LP – doklad **bezpečnosti, účinnosti a jakosti**
- SÚKL dokumentaci posoudí → vydá pro něj **rozhodnutí o registraci**
- Platí 5 let, poté ho lze prodloužit

# Dokumentace k registraci LP



# LP vs. doplňky stravy

- **Zákon o léčivech**

„Má léčebné nebo preventivní vlastnosti [...] nebo lze použít za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku.“

- **Zákon o potravinách**

„Potravina, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je konc. zdrojem [...] látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem [...] určená k přímé spotřebě v malých [...] množstvích.“

V praxi může být hranice mezi LP/DS tenká – např. <https://www.puurex.cz/>



# Doplňky stravy nejsou léky

## Léčivé přípravky:

- Klinická hodnocení
- Registraci provádí SÚKL/EMA
- Posuzuje se účinnost, bezpečnost a jakost přípravku
- **Národní/evropská autorita potvrdila, že léčivo léčí**
- Výroba – režim GMP: pravidelné kontroly obsahu přípravku, mikrobiologické čistoty, proškolení pracovníků atd.

## Doplňky stravy:

- Nemusí se provádět žádné klinické studie
- Notifikace Min. zemědělství + posudek SZÚ:
  - Soulad složení a označení s platnou legislativou
  - Schválená zdravotní tvrzení
  - Laboratorní zkouška zdravotní nezávadnosti
- Nesmí deklarovat, že léčí
- **Národní autorita potvrdila, že produkt je zdravotně nezávadný**
- Výroba: aplikuje se HACCP, někteří výrobci mají i GMP

# Schválená zdravotní tvrzení

- [http://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=search](http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search)
- Pro vitamíny, minerály, některé přírodní látky...
- Tato tvrzení lze použít pro indikaci a propagaci přípravků
- „Vitamin C contributes to normal collagen formation for the normal function of cartilage.“
- „Chromium contributes to the maintenance of normal blood glucose levels.“
- „Plant sterols / stanol esters have been shown to lower/reduce blood cholesterol.“
- „Oat grain fibre contributes to an increase in faecal bulk.“
- „EPA and DHA contribute to the normal function of the heart.“

# Reklama na léčivé přípravky

= prezentace LP za účelem podpory zvýšení předepisování a spotřeby

- Formy: internet, televize, tisk, rádio, návštěvy medicínských reprezentantů, plakáty/televizní spoty v čekárnách u lékaře, materiály lékáren (slevové letáky)...
- **Medicínský reprezentant** = obchodní zástupce firmy
- **Z. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy**
- Předmětem reklamy může být **pouze registrovaný LP**
- Informace v reklamě musí **být v souladu s SPC**

# Reklama: LP na Rp. × VP

- LP na předpis – **reklama pouze pro odborníky**
- **Odborníci:** osoby oprávněné LP předepisovat či vydávat = lékař, lékárník (ne sestry, ostatní zdravotníci, studenti)
- Šíření pouze komunikačními prostředky určenými pro odborníky
  - **Omezení** neplatí pro vakcíny – lze i pro veřejnost
- Informace musí být **přesné, aktuální, ověřitelné a úplné**

# Reklama: LP na Rp. × VP

- Volně prodejné LP – **reklama pro širokou veřejnost**
- **Nesmí** obsahovat odborné pojmy, doporučení odborníka, odb. společnosti či veřejně známých osobností
- **Nesmí** být zaměřena na děti
- **Musí** obsahovat určité povinné informace:
  - Výrobek je určen pro člověka
  - Název LP
  - Informace nezbytné pro správné použití
  - Čitelná výzva k pečlivému **pročtení PIL**

# Reklama na doplňky stravy

- **Nesmí uvádět v omyl** = nesmí doporučovat potraviny k prevenci či léčbě onemocnění, odvolávat se na nekonkrétní klinické studie
- Musí obsahovat dobře čitelný text „**doplňěk stravy**“
- Z. 110/1997 Sb., o potravinách
- Vyhl. 58/2018 Sb. o doplňcích stravy a složení potravin

## Dohled nad reklamou:

- **Léčivé přípravky**
  - SÚKL (Oddělení dozoru nad reklamou)
  - Rada pro rozhlasové a televizní vysílání
- **Doplňky stravy**
  - Krajské živnostenské úřady, Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI)