

Farmakologie - úvodní informace

Životní cyklus léčiv

Informace o léčivech

Eva Dražanová

Farmakologický ústav LF MU Brno

Plán a organizace cvičení

- Interaktivní osnovy:
 - **Příprava na cvičení**
 - **Aktivity ve cvičení**

- Účast na cvičeních:
 - 1 neúčast bez omluvení
 - v případě karantény mě kontaktujte co nejdříve (edrazan@isibrno.cz)
 - nemoc – omluvenka v IS = omluvená absence
 - při případné další neúčasti: ústní přezkoušení z daného tématu

- Přednášky tematicky předcházejí cvičením
 - týden na nastudování dané problematiky
 - ve cvičeních praktická aplikace daného tématu

Plán a organizace cvičení

– 3 testy ve cvičení:

- ve 4., 7. a 10. cvičení
- 10 otázek na 10min; formou multi-výběrového testu s 1 správnou odpovědí
- pouze 1 pokus, **nelze** je opakovat

– Pro **získání zápočtu** nutno splnit kritéria:

- minimálně **3 body** z každého testu
- minimálně **10 bodů** ze všech 3 testů dohromady
- body nad limit se přičítají k výsledku zkuškového testu

MUNI
MED

Sylabus

1. cvičení (18.9.): Životní cyklus léčiv – výzkum, vývoj, registrace, farmakovigilance. Legislativní předpisy. Informace o léčivech (SÚKL, Český lékopis, AISLP, EMA).

2. cvičení (25.9.): Základy farmakodynamiky. Lékové formy, aplikační způsoby léčiv.

3. cvičení (2.10.): Základy farmakokinetiky. Nežádoucí účinky léčiv.

4. cvičení (9.10.): Farmakologie vegetativního nervového systému. **Test 1. - 3. cvičení.**

5. cvičení (16.10.): Opioidní analgetika. Nesteroidní protizánětlivé látky. Spasmolytika. Legislativa omamných a psychotropních látek.

6. cvičení (23.10.): Terapie šokových stavů a polytraumat, otravy.

7. cvičení (30.10.): Načítají se data. Počkejte pár sekund a pokuste se o vyjmutí nebo kopírování znovu. **Test 4. - 6. cvičení.**

8. cvičení (6.11.): Farmakologie kardiovaskulárního systému. Léčiva ovlivňující krevní srážlivost.

9. cvičení (13.11.): Základy psychofarmakologie.

10. cvičení (20.11.): Antidiabetika, insuliny. Léčiva GIT - farmakoterapie vředové choroby. **Test 7. - 9. cvičení.**

MUNI
MED

Doporučená studijní literatura

MÁCHALOVÁ, Alena a kol. **Farmakologie pro studenty bakalářských oborů na LF MU.** 2016. 397 s.

(<http://portal.med.muni.cz/>)

- Skripta → <http://portal.med.muni.cz/> → Farmakologie → MÁCHALOVÁ, Alena a kol. **Farmakologie pro studenty bakalářských oborů na LF MU.** 2016. 397 s.

MARTÍNKOVÁ, Jiřina, a kol. **Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů**, 2. zcela přepracované vydání, Grada Publishing a.s., 2018. 520 s. ISBN 8027109299.

- Učebnice je z části dostupná na :
<http://books.google.cz/books?id=7INQpLuETq4C&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q&f=false>

Materiály v IS k předmětu Farmakologie

GRADA
Jiřina Martínková a kolektiv
FARMAKOLOGIE
PRO STUDENTY
ZDRAVOTNICKÝCH OBORŮ



MUNI
MED

MUNI
MED

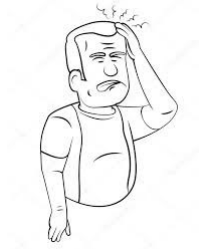
Úvod do studia farmakologie

Životní cyklus léčiv
Legislativní předpisy
Informace o léčivech
Nežádoucí účinky léčiv



ZÁKLADNÍ TERMINOLOGIE OPAKOVÁNÍ Z PŘEDNÁŠKY

- Za jakým účelem bylo léčivo podáno?
- Léková forma?
- Bezpečnost?



MUNI
MED

MUNI
MED

Výzkum a vývoj nových léčiv

<http://portal.med.muni.cz/clanek-367-vyzkum-novych-leciv-od-zrodu-k-registraci.html>

Životní cyklus léčivého přípravku



MUNI
MED

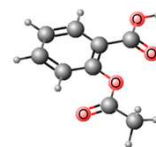
1. Farmaceutický výzkum a vývoj nových léčiv

- Na počátku je nutno vybrat **vhodnou látku** a připravit **vhodnou lékovou formu**
- Klíčové je odhadnout **účinky** dané látky a její případnou **toxicitu**
- K tomu používáme odborné databáze, literaturu, „in silico“ testování - testování v PC, kdy počítač je např. schopen testovat interakce různých molekul
- Všechny nadějně molekuly procházejí **screeningovými testy**, kterými se dá zjistit např. na který systém v organismu látka působí, jakou bude mít vazbu na různé receptory...



Potenciální léčiva jsou převážně vyhledávána:

- **Syntézou analogů** přirozeně se vyskytujících látek (hormonů, mediátorů...)
- **Modifikací** struktury známých léčiv
- **Náhodným testováním** přirozených látek většinou živočišného nebo rostlinného původu
- Vyhledáváním **nových účinků u již používaných** léčiv



MUNI
MED

2. Preklinické hodnocení



= testování léčiv *in vitro* a na *zvířatech* – *in vivo* s cílem **předpovědět terapeutický účinek a toxicitu potenciálního léčiva pro použití u člověka**

- Stanovení farmakokinetiky
- Stanovení farmakodynamiky
- Toxikologické testy
 - Akutní toxicita - po jednorázovém podání
 - Chronická toxicita – po opakovaném podání
 - Toxikokinetika - osud toxinu v organismu
 - Bezpečnostní farmakologie – popis nežádoucích účinků (NÚ) na jednotlivé orgánové systémy, odhad možných NÚ u člověka
 - Specifické toxikologické testy: karcinogenita, genotoxicita, reprodukční toxicita, lokální toxicita, fototoxicita...

MUNI
MED

Pravidlo 3R

1. **Reduction**- redukce počtu testů a počtu pokusných zvířat.
2. **Replacement**- Nahrazení zvířat testy *in vitro*. Vhodný výběr zvířecího modelu dle citlivosti. Omezení studií na zárodcích a mláďatech.
3. **Refinement**- Odklon od testování dávek letálních, testuje se pak pouze dávka toxická.

– **Letální dávka** = dávka, která zvíře usmrtí (např. LD_{50} = dávka usmrcující 50% aplikovaných zvířat)

Modely laboratorních zvířat

- Laboratorní myš, potkan, králík, morče, křeček
- Prase domácí, kočka, pes, opice

MUNI
MED

3. Klinické hodnocení

= **systematické testování 1 nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku**. Je prováděno na subjektech hodnocení za účelem:

1. zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické **účinky**
2. stanovit **nežádoucí účinky**
3. studovat **absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování**

(Zákon o léčivech 378/2007 Sb.)

MUNI
MED

Na kom je prováděno?

- **Subjekt hodnocení** - zdravý dobrovolník
- pacient



Kdo ho zadává a provádí?

- **Zadavatel (sponzor)** - fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení
- **Zkoušející** - lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě



MUNI
MED

Informovaný souhlas pacienta

Já, níže podepsaný/á dobrovolně a svobodně souhlasím s účastí v klinickém hodnocení „.....“.
Povaha, cíl, rozsah a doba trvání této klinické studie mi byly řádně a srozumitelně vyšetřujícím lékařem vysvětleny.

Moje účast v této studii nebude nijak ovlivňovat moji další léčbu či pobyt ve zdravotnickém zařízení. Měl/a jsem možnost zeptat se na všechny nevyjasněné otázky. Obdržel/a jsem uspokojivou odpověď a plně rozumím všem informacím, kterých se mi dostalo.

S výsledky provedeného vyšetření bude zacházeno jako s citlivými údaji, na něž se vztahuje povinnost mlčenlivosti a ochrany dle příslušných právních předpisů. V případě, že jich bude použito pro publikační účely, budou zveřejněny anonymně.

Jsem si vědom/a, že z projektu mohu kdykoliv odstoupit, aniž to bude mít jakýkoliv vliv na moji další léčbu.

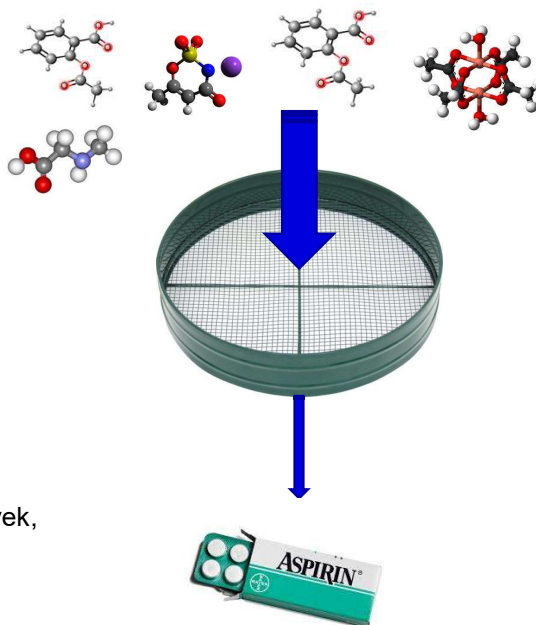
Jméno pacienta:.....Datum:.....Podpis pacienta:.....

Jméno lékaře zodpovědného za provádění studie:..... Datum:..... Podpis lékaře:.....

MUNI
MED

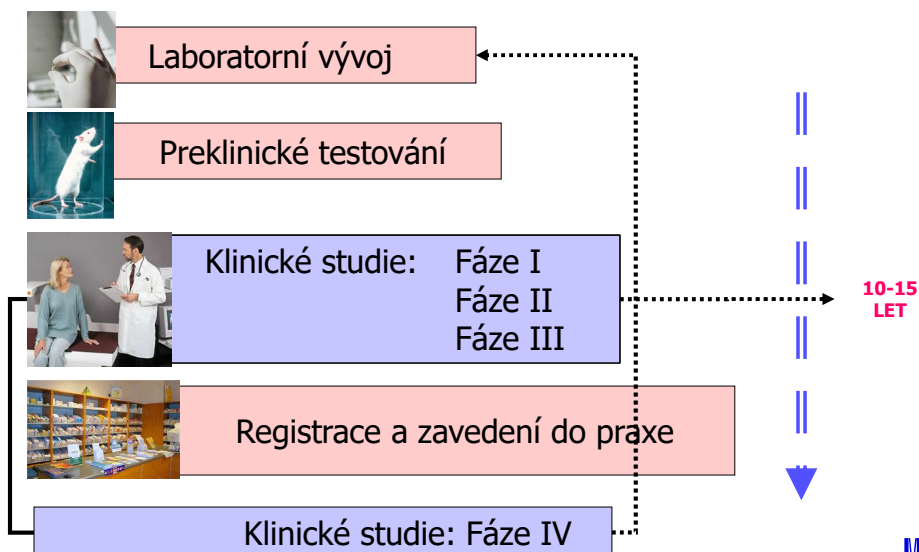
Vývoj léku

- 50 000 – nové látky
- 5 000 – testy in vitro
- 500 – testy in vivo
- 5 – klinické hodnocení
- 1 – použití v klinické praxi
- Náklady na vývoj: cca 1 mld USD
- Doba vývoje: **10 – 15 let** nový přípravek,
- cca 5 let generikum a „me too“
- Úspěšnost: 0,005 - 0,001 %



MUNI
MED

Fáze a trvání klinického hodnocení



MUNI
MED

Fáze klinického hodnocení - I. fáze:

- První podání člověku
- Hodnotí se **bezpečnost, toxicita a farmakokinetika**
- **Zdraví dobrovolníci, případně pacienti** (tam kde jsou léčiva poměrně toxická)
- jednotky až desítky pacientů
- **Navrhuje se dávka** a dávkovací schéma pro 2. fázi
- Hodnotí se mechanismus působení

MUNI
MED

Fáze klinického hodnocení - II. fáze :

- Pilotní studie
- 1. podání pacientům v předpokládané indikaci
- účinek, NÚ, farmakokinetika po opakovaném podání
- indikace x KI
- informovaný souhlas
- 100 a více pacientů
- bez finanční odměny

MUNI
MED

Fáze klinického hodnocení - III. fáze:

- srovnává se účinnost a bezpečnost hodnoceného přípravku se **standardem** (nebo placebem) = kontrolovaná klin.studie
- ke konci III. fáze je nutno připravit dokumentaci k registraci (SPC, příbalový leták,...)
- pacienti – stovky až tisíce
- single/double blind, randomizace, multicentrické hodnocení

MUNI
MED

Fáze klinického hodnocení - IV. fáze:

- **postregistrační studie**, 5 let od registrace
- Ověřují se účinky a bezpečnost v přípravku v „reálném“ použití na **velkých a různorodých skupinách lidí** (vlivy jako interakce, chyby v užívání, projevení vzácných nežádoucích účinků...)
- Porovnání se standardem
- Možnost stažení z trhu

MUNI
MED

4. Registrace

= udělení povolení k uvedení léčiva na trh

- Na jedné straně je **SÚKL** - Státní úřad pro kontrolu léčiv = schvalovatel
- Na druhé straně je **budoucí držitel rozhodnutí o registraci** (většinou výrobce) = žadatel
- Předkládání dokumentů včetně **SPC**



MUNI
MED

5. Farmakovigilance

- Farmakon (řeck.) = léčivý přípravek
- Vigilare (lat.) = bdít

Dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku

- > detekce
 - > zhodnocení
 - > porozumění
 - > prevence NÚ

MUNI
MED

Legislativní předpisy

www.mzcr.cz

www.mvcr.cz

www.sukl.cz

Zákon o léčivech (č. 378/2007 Sb.)

Stanovuje podmínky pro:

- výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, kontrolu a zneškodňování léčiv
- registraci, předepisování a výdej léčivých přípravků a prodej vyhrazených léčiv
- poregistrační 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

Další zákony a vyhlášky o zacházení s léčivy

- vyhláška č. 228/2008 Sb., o **registraci léčivých přípravků**, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 226/2008 Sb., o **správné klinické praxi** a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 229/2008 Sb., o **výrobě a distribuci léčiv**, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 84/2008 Sb., o **správné lékárenské praxi**, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 85/2008 Sb., o **stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek**, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 86/2008 Sb., o **stanovení zásad správné laboratorní praxe** v oblasti léčiv, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro **zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek**, ve znění pozdějších předpisů
 - GPP -) Správná lékárenská praxe
 - GCP -) Správná klinická praxe
 - GMP -) Správná výrobní praxe
 - GDP -) Správná distribuční praxe

MUNI
MED

Regulační autority

- **Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL** (www.sukl.cz)
 - Státní autorita, zřizován Ministerstvem zdravotnictví
 - *„...zajišťuje, aby se v praxi a při klinickém hodnocení používala pouze farmaceuticky jakostní, účinná a bezpečná léčiva, jakostní a bezpečné suroviny pro výrobu a přípravu léčiv a bezpečné a funkční zdravotnické prostředky.“*
 - Reguluje oblast léčiv a zdravotnických prostředků a dohlíží na dodržování zákonů
 - Kontroluje zdravotnická zařízení, výrobce, distributory...
 - Povoluje nové LP (registrace)
 - Dozoruje bezpečnost léčiv (farmakovigilance)
 - Stanovuje ceny a úhrady léčiv ze zdravotního pojištění
 - Provozuje veřejnou on-line databázi léčivých přípravků
 - Shromažďuje a zveřejňuje informace o ukončení výroby, závadách v jakosti a stahování LP
- **Evropská léková agentura – EMA** (*European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu)

MUNI
MED

Informace o léčivech

- SPC
- SÚKL
- Český lékopis
- AISLP
- EMA

Informační zdroje

PIL a SPC

- PIL = patient information leaflet
- SPC = summary of product characteristics

SÚKL

www.sukl.cz

„...zajišťuje, aby se v praxi a při klinickém hodnocení používala pouze farmaceuticky **jakostní, účinná a bezpečná** léčiva, jakostní a bezpečné suroviny pro výrobu a přípravu léčiv a bezpečné a funkční zdravotnické prostředky.“

- státní autorita v oblasti regulace léčiv
- zřizován ze zákona MZd ČR
- databáze léčiv on-line, PIL i SPC
- mobilní aplikace **Databáze léčiv**
- informace o ukončení výroby, výpadech, závadách v jakosti a stahování LP...
- zvláštní web pro laickou veřejnost www.olecich.cz

MUNI
MED

AISLP

= automatizovaný informační systém léčivých přípravků

EMA = European Medicines Agency

<https://www.ema.europa.eu/en>

FDA = Food and Drug Administration

<https://www.fda.gov/>

MUNI
MED

Brevíře

– souhrny registrovaných LP



MUNI
MED

ATC klasifikace léčiv

- léčiva se řadí do skupin podle svého klinického účinku, ačkoli mechanismus působení může být odlišný
- **ATC kód je alfanumerický mezinárodní kód**, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo u dané indikační skupiny

Př.: **N02BA01** kyselina acetylsalicylová

N – nervový systém

02 – analgetika

B – analgetika-antipyretika

A – Acetylsalicylová kyselina a její deriváty

01 - kyselina acetylsalicylová

MUNI
MED

ATC klasifikace léčiv - hlavní skupiny

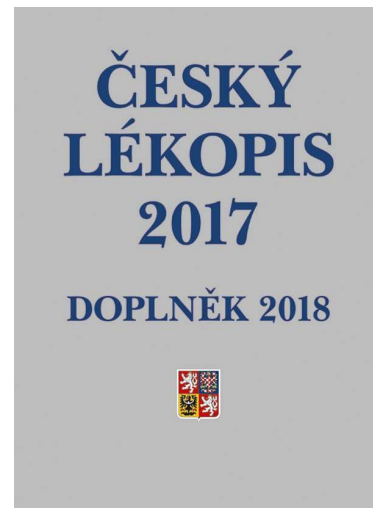
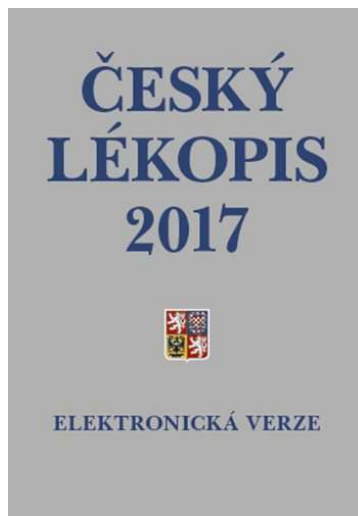
- A – zažívací trakt a metabolismus
- B – krev a krevní orgány
- C – kardiovaskulární systém
- D – dermatologika
- G – urogenitální trakt a sexuální hormony
- H – hormony pro celkové použití
- J – antiinfektiva pro celkové použití
- L – cytostatika a imunomodulační látky
- M – muskuloskeletární systém
- N – nervový systém
- P – antiparazitika
- R – respirační systém
- S – smyslové orgány
- V – různé přípravky

Český lékopis

- základní **farmaceutické dílo normativního charakteru**
- celostátní závaznost
- přispívá k zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv
- definuje požadavky na **kvalitu** léčiv
- uvádí zkušební postupy pro jejich **hodnocení**
- obsahuje ustanovení o jejich **přípravě, zkoušení, označování, uchovávání, předepisování a vydávání**

MUNI
MED

Český lékopis



MUNI
MED

Český lékopis

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...)
- 2. a 3. díl: **Monografie** (jednotlivé články) LL

Národní část

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

**„TECHNICKÁ“ NORMA =
NIC O TERAPEUTICKÉM ÚČINKU,
INDIKACÍCH A POUŽITÍ!**

MUNI
MED

G. R = CO-CH₃; 2-[(2-acetamido-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-acetat.
 H. R = CO-C₆H₅; 2-[(2-acetamido-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-benzoat.

ACIDUM ACETICUM 99%

6.0:0590

Kyselina octová 99%
 Synonyma Acidum aceticum glaciale,
 Kyselina octová ledová

C₂H₄O₂M_r 60,05

CAS 64-19-7

DEFINICE

Je to kyselina ethanová.
 Obsah 99,0 % až 100,5 % sloučeniny C₂H₄O₂.

VLASTNOSTI

Vzhled Krystalická hmota nebo čirá bezbarvá těkavá kapalina.

Rozpustnost Mísitelná s vodou, s ethanolem 96% a s dichlormethanem.

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

A. Roztok (100 g/l) je silně kyselý (2.2.4).

B. K 0,03 ml se přidají 3 ml vody R a neutralizuje se hydroxidem sodným zředitým RS. Roztok vyhovuje zkoušce (b) na octany (2.3.1).

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Roztok S. 20 ml se zředí vodou destilovanou R na 100 ml.

Vzhled. Zkoušená látka je čirá (2.2.1) a bezbarvá (2.2.2, Metoda II).

Teplota tuhnutí (2.2.18). Nejméně 14,8 °C.

Redukující látka. K 5,0 ml se přidá 10,0 ml vody R a promíchá se. K 5,0 ml tohoto roztoku se přidá 6 ml kyseliny sírové R, ochladí se a přidají se 2,0 ml dichromanu draselného 0,0167 mol/l VS. Roztok se nechá stát 1 min a pak se přidá 25 ml vody R a 1 ml čerstvě připraveného roztoku iodidu draselného R (100 g/l). Tituje se thiostranem sod-

12 ml roztoku (A) vyhovuje zkoušce A. K přípravě porovnávacího roztoku se použije základní roztok oliva (2 μg Pb/ml).

Zbytek po odpaření. Nejvýše 0,01 %; 20 g se odpaří na vodní lázni do sucha a vysuší se při 100 °C až 105 °C. Odparek váží nejvýše 2,0 mg.

STANOVENÍ OBSAHU

Kuželová baňka se zabroušenou zátkou obsahující 25 ml vody R se zváží, přidá se 1,0 ml zkoušené látky a opět se zváží. Pak se přidá 0,5 ml fenolftaleinu RS a titruje se hydroxidem sodným 1 mol/l VS. 1 ml hydroxidu sodného 1 mol/l VS odpovídá 60,1 mg C₂H₄O₂.

SKLADOVÁNÍ

Ve vzduchotěsných obalech.

ACIDUM ACETYSALICYLICUM

6.0:0309

Kyselina acetylsalicylová

C₉H₈O₄M_r 180,16

CAS 50-78-2

DEFINICE

Je to kyselina 2-acetoxybenzoová.

Obsah 99,5 % až 101,0 % sloučeniny C₉H₈O₄, počítáno na vysušenou látku.

VLASTNOSTI

Vzhled. Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly.

Rozpustnost. Těžce rozpustná ve vodě, snadno rozpustná v ethanolu 96%.

Teplota tání. Asi 143 °C (stanovení v kovovém bloku).

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI

1.: A a B.

2.: B, C a D.

A. Infrakvětná absorpční spektrofotometrie (2.2.24).