

# Úvod do chemie léčiv (Organická chemie ve farmacii)

RNDr. Miloslav Smrž, CSc.

- Cílem přednáškového cyklu je úvod do problematiky výzkumu, vývoje a výroby léčiv
- Bude zdůrazněn multidisciplinární charakter problematiky léčiv
- Stručné informace obecného rázu budou doplněny podrobnějšími údaji o protinádorových léčivech
- Na příkladech praktického přístupu k problémům bude zdůrazněna úloha organického chemika ve VaV léčiv

# Plán přednášek

26. 2. 2010 **Úvod.** Význam léčiv, stručná historie farmakoterapie, léková politika (*Farm01*).
5. 2. 2010 **Farmakologie.** Základní pojmy, cílové struktury léčiv, farmakodynamika, farmakokinetika (*Farm02*)
12. 3. 2010 **Chemické aspekty VaV léčiv. I.** Organizace a fáze VaV léčiv. Objevování nových léčiv. Kombinatoriální syntéza. Stereochemické aspekty VaV léčiv (*Farm03*)
19. 3. 2010 **Chemické aspekty VaV léčiv II.** Návrh nového léčiva. Kvantitativní vztahy mezi strukturou a účinností, vodítková struktura, farmakofoor. Optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiva Profarmaka. Polymorfie. (*Farm04*).
- 26.3.2010 **Chemické aspekty VaV léčiv III.** Vývoj léčiv. Polymorfie. Vývoj a validace procesů výroby léčiv. Specifikace. Dokumentace (*Farm05*)
2. 4. 2010 **Podávání léčiv a lékové formy.** Biologická dostupnost léčiv. Excipienty. Druhy léčivých přípravků a technologie jejich výroby. Vývoj léčivých přípravků. Správná výrobní praxe. Klasifikace léčiv (*Farm06*)
9. 4. 2010 **Zkoušení, registrace a povolování léčiv.** Zkoušky stability. Preklinické a klinické zkoušení nových léčiva a generik. Registrace léčiv, ochrana farmaceutických dat. Farmakoekonomika. (*Farm07*)
16. 4. 2010 **Ochrana duševního vlastnictví, získávání informací.** Patenty a patentování léčiv, rešerše v patentových databázích. Zdroje informací o léčivech. Použitá a doporučená literatura (*Farm08*)
23. 4. 2010 **Protinádorová léčiva I.** Příčiny vzniku nádorů na molekulární a buněčné úrovni, mechanismy účinku protinádorových léčiv. Prevence nádorových onemocnění. (*Farm09*)
30. 4. 2010 **Protinádorová léčiva II.** Přehled důležitých standardních protinádorových léčiv – cytostatika , endokrinní terapie, imunomodulátory. (*Farm10*)
7. 5. 2010 **Protinádorová léčiva III.** Specifické metody protinádorové terapie (FDT, BNCT). Překonávání rezistence. Pomocné a doplňkové léky. Nákladovost protinádorové terapie (*Farm11*)
14. 5. 2010 **Protinádorová léčiva IV.** Cílená protinádorová terapie. „Biologická“ léčba. Nové směry a perspektivy protinádorové terapie. (*Farm12*)
21. 5. 2010 **Závěr cyklu přednášek.** Praktický přístup k řešení problémů, závěrečná rekapitulace a vyhodnocení přednášek, informace o zkoušce

**Doplňkové materiály – případové studie: Sildenafil, Dilevalol, Tamoxifen, Paklitaxel  
přehled volně dostupných databází Free Databases**

# Základní pojmy

**Farmakochemie** (chemie léčiv) je multidisciplinární odvětví chemie, které se zabývá navrhováním a syntézou léčiv na základě poznání jejich účinků na molekulární a buněčné úrovni. Má **multidisciplinární** charakter.

**Léčivy** jsou **léčivé látky** nebo **léčivé přípravky** určené k podání lidem nebo zvířatům

**Léčivé látky** interagují s cílovými strukturami v organismu, přičemž tato interakce vyvolává biologickou odezvu (farmakologický účinek), která může být využita k předcházení, léčení nebo zmírnění příznaků nemocí

Léčivé látky mohou být přírodního původu nebo syntetické, nízkomolekulární i polymerní, chemická individua nebo směsi

**Léčivé přípravky (léky)** jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami zpracovanými do formy určené pro podání pacientovi s tím, že mají léčebné nebo preventivní účinky, mohou svým farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem obnovovat fyziologické funkce organismu nebo umožní stanovení diagnózy

# Potřeba nových léčiv:

- stále chybí účinná léčiva na některá onemocnění
- nové nemoci
- léčba dosud opomíjených onemocnění a poruch
- vznik rezistence
- stárnutí populace a s tím spojený růst počtu onemocnění
- vedlejší účinky dosavadních léčiv
- polymorbidita a lékové interakce
- specifické skupiny populace
- možnost chemoprevence
- integrovaná léčebná péče
- rostoucí požadavky na účinnost a bezpečnost léčiv
- rostoucí požadavky na kvalitu života nemocných
- individualizovaná (personalizovaná) terapie
- tlak na ceny (nové syntézy)

# Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

## hlavní důraz je kladen na bezpečnost léčiv

- **Bezpečnost dostává přednost před účinností:**  
Za léčiva jsou považovány i látky, které nemusí mít prokázaný léčebný účinek  
(*in vivo* diagnostika a homeopatické přípravky)
- **Léčivky nejsou**
  - Potravinové doplňky
  - Kosmetické přípravky
- **Rostlinné přípravky**  
Mohou být léčivky, potravinovými doplňky nebo i kosmetickými přípravky  
Většinou jsou účinné i bezpečné – ale ne vždy!
- **Léčiva musí být vyráběna podle zásad SVP (správné výrobní praxe)**
- **Kvalitu léčiv předepisují lékopisy**

# Farmakologický účinek

- hlavní a vedlejší (často nežádoucí)
- léčebný (kurativní)
- zmírňující (paliativní)
- podpůrný (adjuvantní, neoadjuvantní)
- ochranný (preventivní)

Farmakologický účinek má

**pravděpodobnostní charakter**

(individuální odchylky u pacientů)

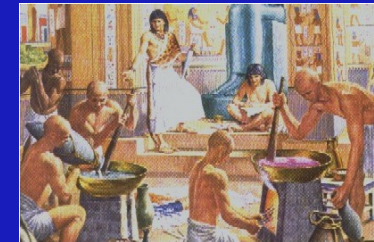
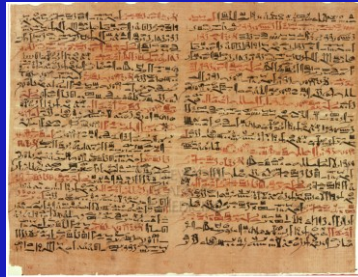
# Předchůdci farmakochemie

Prehistorická společenství - kouzelníci a šamani

Starověké lékařství – poznávání účinku léčivých bylin  
Čína, Egypt, Indie, Persie

Pen Ts'ao

Ebersův rukopis

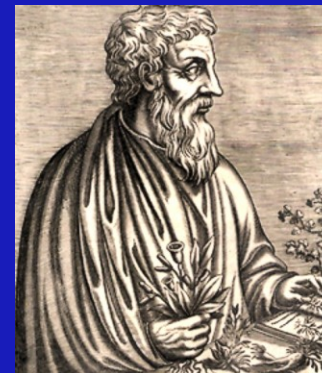
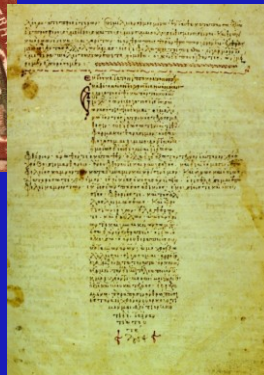


Řecko a Řím (Hippokratés, Pedanius Dioskorides, Galénos z Pergamu)



Galénos a Hippokratés (nástěnná malba z 12 století)

Hippokratova přísaha  
(Byzanc, 12 stol)



Dioscorides

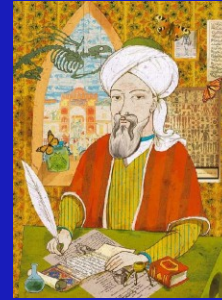


De Materia medica  
středověké vydání

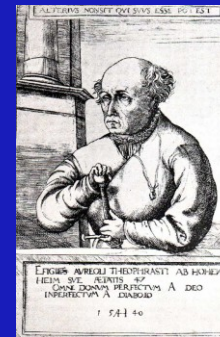
# Předchůdci farmakochemie

## Středověk

Léčivé byliny (Avicenna, klášterní špitály a zahrady, herbáře)



Alchymie a iatrochemie  
(Paracelsus – význam dávky léčiva)



## Významné faktory

- Životní podmínky, hygiena
- Rozvoj mořeplavectví, epidemie, nové nemoci



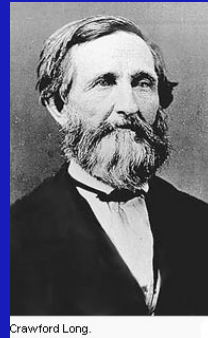
# Zrození farmakochemie

## 19. století

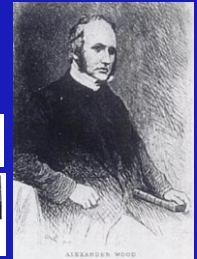
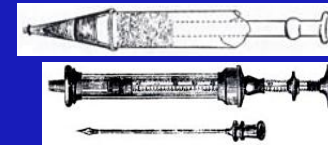
Medicina i chemie se konstituují jako vědní obory  
Desinfekce a antiseptice, anestezie



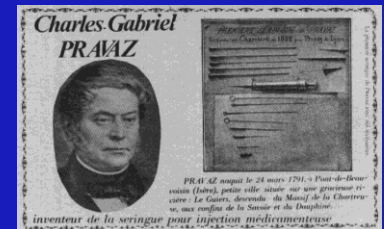
Joseph Lister



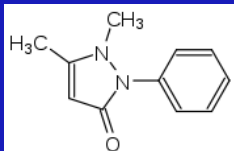
Crawford Long



ALEXANDER WOOD



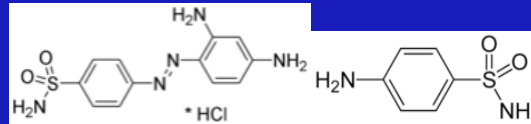
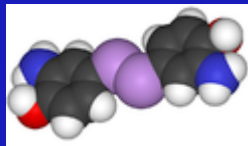
Aktivní principy léčivých bylin (izolace, zjišťování struktury, první syntézy)  
Syntetické látky jako léčiva (Knorr- antipyrin, Hoffmann - aspirin)



Chemie léčiv se stává důležitou specializací chemie

# Farmakochemie – specifický obor chemie

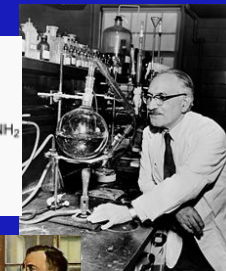
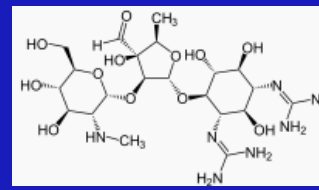
**Ehrlich** (magická střela, receptory, SAR, TI, atoxyl, salvarsan)



Gerhard Domagk

**Sulfonamidy** (pronotosil - Domagk, sulfanilamid – Bovet, ...)

**Antibiotika** (penicilin - Fleming, Florey a Chain, streptomycin – Waksman, ...)

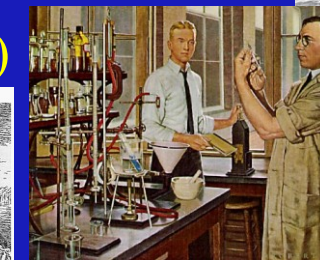
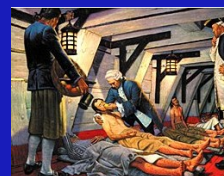


**Hormony** (insulin - Banting a Best, steroidní hormony...)

**Vitaminy**

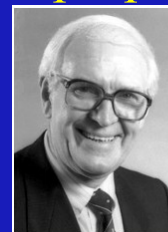
**Antimetaboly** (Elionová, Hitchings)

**Agonisté a antagonisté receptorů** (Black - propranolol, cimetidin)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988

"for their discoveries of important principles for drug treatment"



Sir James W. Black



Gertrude B. Elion



George H. Hitchings

# Farmakochemie

## ve druhé polovině 20. století

**Farmakoterapie duševních poruch**

**Léčení civilizačních poruch** (obezita, antikoncepce, impotence apod.)

**Vzájemné doplňování léčebných metod**

**Cílený výzkum léčiv** (farmakofor, počítačové modelování)

**Nové metodiky** (kombinatoriální syntéza, vysokokapacitní screening)

**Podávání léčiv, profarmaka**

**Farmaceutická technologie, správná výrobní praxe**

# Perspektivy farmakochemie v 21. století

## Nové směry výzkumu a vývoje léčiv

návaznost na pokrok molekulární a buněčné biologie,  
chemické analytiky i bioanalytiky  
výpočetní techniky

cílená léčiva, nástup biofarmak

individualizovaná terapie

genová terapie

kmenové buňky

tkáňové inženýrství

nanotechnologie

## Nové výzvy

růst nákladů

globalizace

stárnutí populace

# Léková legislativa

## Počátek 20. století:

Nedokonale zkoušené léky (na sobě, členech rodiny), bez řádné kontroly  
Tragické události - sulfonamidový „elixír“, thalidomid, protilátka TGN1412

## Léková legislativa:

USA (FDA), pak Evropa

Správné praxe (výrobní, laboratorní, klinická, distribuční)

Zpřísnění podmínek zkoušení léků - bezpečnost, účinnost

Kontrola jakosti - lékopisy, harmonizace postupů

Registrace léčiv (povolení prodeje)

Farmakovigilance

Nový komunitární zákon o léčích (EP – říjen 2005, ČR – listopad 2007 –  
zákon č.378/2007 Sb.)

# Léková politika

**Růst nákladů na zdravotní péči** - v letech 1950-2000 vzrostly 800x

**Podíl nákladů na léky na celkových nákladech na zdravotnictví**

v r. 2007 v ČR 28,4% (16,4%), průměr EU (2006) 10,2 %

**Náklady na zdravotnictví rostou rychleji než výběr pojistného**

**Náklady na léky rostou rychleji než celkové náklady na zdravotnictví**

**Příčiny: růst nemocnosti při stárnutí populace, růst cen, nová dražší léčiva**

V r. 2005 vzrostly náklady na léky o 13,3% proti r. 2004, v r. 2006 pokles o 8,7%, v r. 2007 nárůst o 13,9%, v r. 2008 opět nárůst – o 8,1% na 72,6 mld. Kč

Nejvyšší nárůst: léky terapeutické kategorie L (léky proti rakovině a imunomodulátory) – 22,5%

Růst spotřeby léků v ddd je pomalejší než růst nákladů

Možnosti šetření: nákladů na léky asi 10-15% - racionální preskripce, generika, spoluúčast pacienta

**Regulace spotřeby léčiv** - kategorizace léčiv, výše úhrady, standardy léčebné péče, preskripční omezení, limity pro zdravotnická zařízení, regulační poplatky

**Cenová politika** – určování cen léčiv - výhody a rizika, výše obchodní přírážky

– úhrady léčiv pojišťovny

– farmakoekonomika – neporovnává jen ceny léčiv, ale celkové náklady na terapii

**Možnosti šetření nákladů** – účelná zdravotní a léková politika

– etické otázky - šetřit ano, ale nepoškodit pacienta