

1. Úvod (1)

Komentář k tomuto materiálu:

1. Materiál představuje pouze základní kostry přednášek:
 - a) základní definice,
 - b) stručné vysvětlení základních pojmů a vztahů,
 - c) základní informace o mechanismu účinku hlavních skupin léčiv,
 - d) struktury nejfrekventovanějších léčiv.
2. Aby bylo možno udržet rozumný rozsah tohoto materiálu, nebyly do něj zahrnuty:
 - a) syntézy uvedených léčiv,
 - b) podrobnější informace ke všem výše uvedeným bodům.Tyto informace lze čerpat z níže uvedené základní literatury ke studiu.
3. Název předmětu **Farmakochemie** se kdysi „zabydlel“ na VŠCHT Praha a „zdomácněl“ zde. Synonymy (v literatuře dokonce více frekventovanými) jsou **farmaceutická chemie** a **medicinální chemie**.

Základní literatura ke studiu:

1. F. Hampl, S. Rádl, J. Paleček: *Farmakochemie*. VŠCHT Praha, 2007.
2. D. Lincová, H. Farghali (editoři): *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galén, Praha 2002.

1. Úvod (2)

Základní pojmy a definice:

Farmacie

obor zabývající se výzkumem, výrobou, kontrolou a vydáváním léčiv. Dělí se na:

farmakognozii

zabývá se přírodními látkami (drogami) užívanými v medicíně → **galenika**,

farmaceutickou chemii (farmakochemii)

zabývá se studiem tzv. **chemických léčiv (chemoterapeutik)** a pomocných látek, dostupných chemickou syntézou. Opírá se o organickou syntézu, biochemii, molekulární biologii, farmakologii, toxikologii a další vědní disciplíny.

Farmakochemie zahrnuje:

obecnou farmakochemii

zabývá se vztahy mezi chemickou strukturou a biologickou aktivitou látek a dále systematikou léčiv,

teorii a metodiku syntézy a výroby léčiv,

teorii a metodiku analytického hodnocení léčiv.

1. Úvod (3)

Základní pojmy a definice - pokračování:

Léčivo

Pojem léčiva přesně definuje zákon 269/2003 Sb. (cca 1,5 strany textu!!!).

Stručný abstrakt:

Léčivá látka (substance), též **API** (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

je látka přírodního nebo syntetického původu s farmakologickým či imunologickým účinkem nebo látka ovlivňující metabolismus.

Pomocná látka (excipient)

nemá vlastní léčebný účinek. Umožňuje však výrobu, uchovávání a aplikaci léčivých přípravků, příznivě ovlivňovat farmakokinetické vlastnosti účinných látek, zejména absorpci a tím i biologickou dostupnost.

Léčivý přípravek

vzniká technologickým zpracováním léčivých substancí a pomocných látek do určité lékové formy:

- **Hromadně vyráběné léčivé přípravky** (dnes většina) jsou vyráběny průmyslově, jsou baleny ve vhodných obalech a náležitě označeny, s vyznačením čísla výrobní šarže a data expirace. Součástí balení je i tzv. příbalová informace obsahující základní informace o léčivém přípravku (složení, indikace, kontraindikace, možné nežádoucí účinky, případné interakce s jinými léčivy, doporučené dávkování apod.).
- **Individuálně vyráběné léčivé přípravky (magistraliter)** jsou připravovány v lékárnách podle předpisu lékaře.

1. Úvod (4)

Základní pojmy a definice - pokračování:

Humánní léčivé přípravky

jsou určeny k podání lidem.

Veterinární léčivé přípravky

jsou určeny k podání zvířatům.

Druhy lékových forem:

a) enterální,

tj. podávané prostřednictvím trávicí trubice. Např.

per os (ústý) - **tablety, dražé, roztoky, suspenze, emulze**

per rectum (konečníkem) - **čípky**

b) parenterální,

tj. podávané mimo trávicí trubici. Mohou být **vnitřní**, např.

injekce (podle místa aplikace: intramuskulární, intravenózní, subkutánní)

infúze

inhalované plyny či **aerosoly**

nebo **zevní (topické)**, např.

zásypy, masti, pasty, krémy, pěny, náplasti

Proléčiva (prodrugs)

Neúčinné prekurzory, ze kterých vznikají účinné látky teprve metabolickými pochody v organismu. Důvodem pro přípravu proléčiv je odstranění nebo potlačení některých nevhodných vlastností léčiv či zlepšení farmakokinetických vlastností.

1. Úvod (5)

Základní pojmy a definice - pokračování:

Originální léčivo

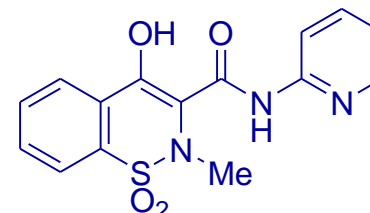
je výsledkem dlouholetého výzkumu a vývoje v **inovativních farmaceutických společnostech** (též: **originátoři** či **etické firmy**); je pod patentovou ochranou.

Generikum

„kopie“ originálního léčiva vyráběná jinou než původní farmaceutickou firmou po vypršení patentové ochrany originálu.

Názvy léčiv

Nesteroidní protizánětlivé léčivo uvedené struktury můžeme pojmenovat:



a) **systematicky** (podle pravidel IUPAC).

4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid, 1,1-dioxid

b) **generickým názvem** (též **INN** = *International Non-Proprietary Name*)

piroxicam

c) Léčivé přípravky obsahující piroxicam mohou mít různé obchodní (chráněné) názvy, např.

ARTHREMIN, FELDEN, REUMADOR

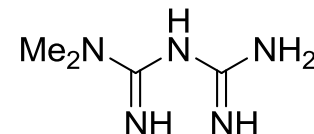
1. Úvod (6)

ATC klasifikace (anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv)

Hlavní skupiny (1. úroveň)

A	Trávicí ústrojí a metabolismus	L	Antineoplastika a imunomodulující léčiva
B	Krev a krvetvorné orgány	M	Muskuloskeletální systém
C	Kardiovaskulární systém	N	Nervová soustava
D	Dermatologika	P	Antiparazitika, insekticidy, repelenty
G	Urogenitální systém a pohlavní hormony	R	Dýchací ústrojí
H	Systémové hormonální přípravky (kromě pohlavních hormonů a inzulinu)	S	Smyslové orgány
J	protiinfekční léčiva pro systémové použití	V	Různé

- 2. úroveň:** terapeutická skupina (dvojčíslí).
3. úroveň: farmakologická podskupina; (písmeno).
4. úroveň: chemická podskupina (písmeno).
5. úroveň: konkrétní účinná látka (dvojčíslí)



metformin

Např. perorální antidiabetikum **metformin** má podle ATC klasifikace kód **A10BA02**

A	Trávicí ústrojí a metabolismus (1. úroveň, anatomická hlavní skupina)
A10	Léčiva používaná v terapii diabetu (2. úroveň, terapeutická podskupina)
A10B	Léčiva snižující hladinu glukosy v krvi (3. úroveň, farmakologická podskupina)
A10BA	Biguanidy (4. úroveň, chemická podskupina)
A10BA02	metformin (5. úroveň, konkrétní léčivá látka)

1. Úvod (7)

Historie léčiv:

Přírodní léčiva

Od pravěku do současnosti bylo empiricky, metodou pokus-omyl, nashromážděno obrovské množství poznatků o účincích různých přírodních látek na lidský organismus. Byly získány jak poznatky o účincích léčivých, tak i základní poznatky toxikologické. Etapa charakterizovaná výhradním používáním přírodních léčiv trvala zhruba do konce 15. století.

Období iatrochemie (z řeckého *iatros* = lékař)

Spojeno s rozvojem alchymie v období renesance. Iatrochemici předpokládali, že příčinou špatné funkce organismu jsou změny v jeho (chemickém) složení. Úkolem lékařů proto je vhodnými (chemickými) prostředky tento stav napravovat. Nejznámější z iatrochemiků:

[Paracelsus](#) (1493 - 1541).

19. století

Rozvoj medicíny jako vědecké disciplíny. Prudký rozvoj chemie a chemického průmyslu vedl v závěru století ke vzniku specializovaných farmaceutických výroby. Při hledání nových léčiv se nicméně stále pracuje metodou pokus-omyl.

Ve 2. pol. století P. Ehrlich upozoroval u řady léčiv chemickou specifitu jejich účinku. Jeho pozorování později vedla k formulaci receptorové teorie účinku léčiv.

20. století

Rozvoj biochemie. Jako samostatný vědní obor vzniká farmakologie. Zjištění, že biologická aktivita sloučenin je vázána na esenciální fragment jejich struktury – metoda strukturních variací jako první racionální přístup k vyhledávání nových biologicky aktivních látek.

1. Úvod (8)

Historie léčiv - pokračování:

60. léta 20. století

První pokusy o formulování korelací mezi strukturou a biologickou aktivitou látek – QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*): C. Hansch, S. M. Free a J. W. Wilson).

70. léta 20. století

Rozhodovací algoritmy pro volbu syntetizovaných sloučenin ve vyhledávací fázi farmaceutického výzkumu (Toplissovo operační schéma).

Od 2. poloviny 80. let 20. století

Rozvoj výpočetní techniky umožňuje stále dokonalejší 3D studium interakcí sloučenin s receptory – vznik 3D-QSAR.

Metodami kombinatoriální chemie se připravují chemické knihovny jako zdroj látek pro úvodní fázi vyhledávacího farmaceutického výzkumu (*high throughput screening*).