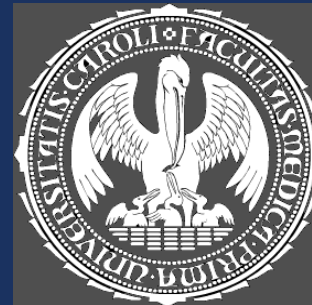


# FARMAKOLOGIE

doc. PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D.

Farmakologický ústav  
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova



## PROGRAM SEMINÁŘŮ letní semestr 2019 - 2020

<b>týden</b>	<b>program seminářů</b>
1. 28. 2.	Lékové formy, aplikační cesty.
2. 6. 3.	Základy předepisování léků, receptura hromadně vyráběných léčivých přípravků.
3. 13. 3.	Receptura magistraliter připravovaných léčiv – IPLP, procvičování receptury.
4. 20. 3.	Farmakokinetika I – příklady výpočtů. – <i>posluchárna (Ing. S. Světlík, všechny kruhy v daný den)</i>
5. 27. 3.	<b>TEST – receptura.</b> FT založená na důkazech, EBM, zdroje informací o léčivech, fytofarmaka, homeopatika, placebo, farmakoekonomika, AISLP, databáze LI, Klinické hodnocení léků, vývoj nového léčiva, farmakovigilance, polypragmazie, orphan drugs, racionální farmakoterapie
6. 3. 4.	Farmakokinetika II - TDM ( <i>dle rozpisu, seminární místnost č.1</i> )
7. 10. 4.	<b>Velikonoce</b>
8. 17. 4.	<b>TEST – farmakokinetika + farmakodynamika.</b> Hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie. Testosteron a anabolické steroidy.
9. 24. 4.	<b>TEST – VNS.</b> Léčiva používaná v anesteziologii. Celková a lokální anestetika. Premedikace, léčba alergie
10.-11. 1.5.-8.5.	<b>Státní svátky</b>
11. 15. 5.	Možnosti terapeutického ovlivnění degenerativních onemocnění CNS; antiparkinsonika, kognitiva, léčiva používaná u roztroušené sklerózy
12. 22. 5.	Inzulinová a neinzulinová antidiabetika.
13. 29. 5.	<b>TEST – antidiabetika.</b> Psychofarmaka: anxiolytika, sedativa, hypnotika, antiemetika. Farmakoterapie migrenózních bolestí hlavy
14. 5. 6.	Léčiva používaná v dermatologii, <b>ZÁPOČET</b>

# PODMÍNKY PRO UDĚLENÍ ZÁPOČTU

- Aktivní účast na seminářích – max. 2 absence
  - Možnost náhrady s jinou skupinou
  - Doklad o absolvování semináře s podpisem vyučujícího
  - Absence oznámit pokud možno s předstihem
- Úspěšné absolvování všech testů:
  - receptura, farmakokinetika + farmakodynamika, VNS, antidiabetika
  - 2 pokusy – v případě dalšího testu – rozšíření o jinou oblast farmakologie

# FORMÁT ZKOUŠKY – PRAVIDLA:

## 1. Písemná část

### a. Test

- Zahrnuje otázky z učiva zimního i letního semestru. Studenti musí napsat test s limitem alespoň 70% správně zodpovězených otázek. Pokud nesplní limit jsou klasifikováni "neprospěl(a)".
- Při 1. a 2. opravném termínu nemusí studenti splnit bodový limit testu.
- Výsledky testu jsou brány v potaz při výsledném hodnocení (nesplnění bodového limitu může znamenat výrazné snížení výsledného hodnocení zkoušky).

### b. Receptura

- Sestává z písemné preskripce dvou přípravků. Výrazná neznalost může být důvodem neúspěchu u celé zkoušky.

# FORMÁT ZKOUŠKY – PRAVIDLA:

## 2. Ústní část

- Skládá se ze 2 otázek, které se losují.
- Pokud jde student na druhý opravný termín (třetí termín) je zkoušen komisí minimálně dvou zkoušejících.

# DOPORUČENÁ LITERATURA

- Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Farmakologie a toxikologie, 15. překlad, 2014
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Barevný atlas farmakologie, 4. překlad, 2012
- Švihovec J a kolektiv: Farmakologie. Grada, 2018
- Katzung B G: Basic and Clinical Pharmacology, 13th Ed., 2015
- Goldman, Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., 2011

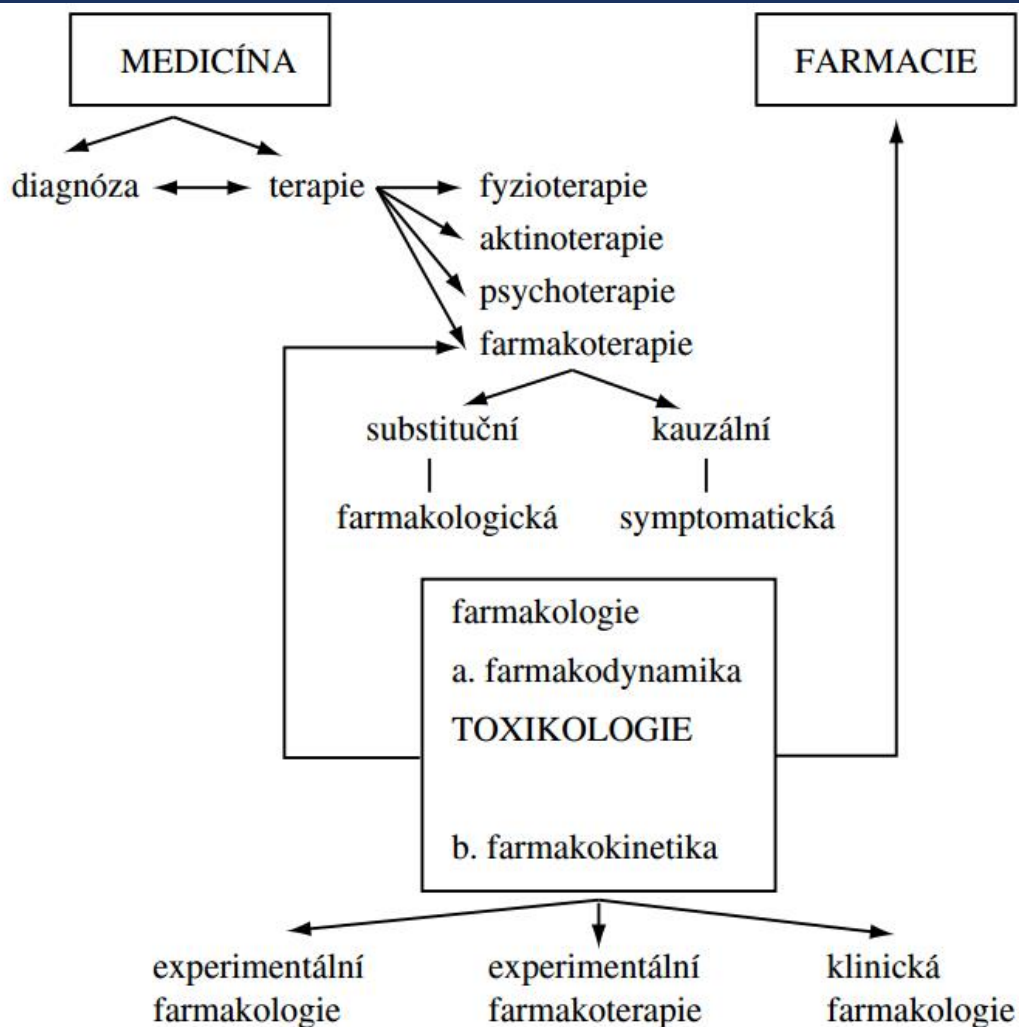
# FARMAKOLOGIE

= „pharmakon“ - léčivo, „logos“ - věda

- Věda zabývající se účinky léčiva a jeho osudem v organismu
  - *Obecná farmakologie* - zabývá se obecnými principy
  - *Experimentální farmakologie*
  - *Klinická farmakologie* - studuje účinky konkrétních léčiv
- **Farmakodynamika:** studuje účinky a jejich mechanismy v závislosti na dávce - působení léčiv na organismus
- **Farmakokinetika:** osud léčiva v organismu, kvalitativně a kvantitativně popisuje děje:
  - **Absorpce** – vstřebávání léčiva
  - **Distribuce** – rozptýlení léčiva v organismu
  - **Metabolismus** – biotransformace
  - **Exkrece** – vyloučení léčiva

} **eliminace**

# FARMAKOLOGIE – VZTAH K SOUVISEJÍCÍM OBORŮM





# ZÁKLADNÍ POJMY

- **Léčivo** – léčivá látka, její směs nebo léčivý přípravek, který se používá k podání lidem nebo zvířatům
- **Léčivé látky** – základní funkcí je působit svým účinkem na lidský organismus. Jejich účinek může být:
  - **Farmakologický** – ovlivnění organismu různými mechanismy působení
  - **Imunologický** – ovlivnění imunitního/obránného systému člověka
  - **Metabolický** – spočívá v ovlivnění metabolismu látkové přeměny, tedy přeměny látek a energií v živých organismech
- **Léčivé přípravky** – látka/kombinace látek, kterou je možno podat lidem nebo zvířatům za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy
  - ✓ **HVLP** – hromadně vyráběné léčivé přípravky
  - ✓ **IPLP** – individuálně připravované léčivé přípravky



# LÉKOVÉ FORMY

JANA HROUDOVÁ

# LÉKOVÉ FORMY - ROZDĚLENÍ

- **Pevné lékové formy - SOLIDA**
  - granuláty, zásypy, prášky pro injekce
  - tablety
  - tobolky
  - čípky a globule
- **Polotuhé lékové formy - SEMISOLIDA**
  - masti
  - pasty
  - gely
- **Kapalné lékové formy - LIQUIDA**
  - roztoky, kapky, sirupy pro vnitřní užití
  - kloktadla a spreje k aplikaci v ústech
  - roztoky, emulze, spreje, pěny na kůži
  - oční kapky a suspenze
  - rektální klyzmata a vaginální tekuté léky
  - parenterální lékové formy - injekce a infuze
- **Transdermální náplasti - Emplastra transcutanea**

# LÉKOVÉ FORMY – ROZDĚLENÍ PODLE ZPŮSOBU APLIKACE 1

- Gastrointestinální léky
- *Kapalné léky pro orální a perorální užití*
  - léčivé kapky, roztoky a kloktadla
  - sirupy
  - extrakty a tinktury z bylin
- *Tuhé léky pro orální a perorální užití*
  - prášky a granuláty
  - želatinové tobolky
  - Tablety - rozpustné v ústech, sublinguální, žvýkací, pastilky, perorální, šumivé
- Parenterální léky
  - injekce
  - infuze
  - koncentráty pro přípravu injekcí a infuzí
  - prášky pro přípravu injekcí a infuzí
  - implantáty - tuhé léky pro umístění pod kůži chirurgickým zásahem
- Topické léky

# LÉKOVÉ FORMY – ROZDĚLENÍ PODLE ZPŮSOBU APLIKACE 2 (TOPICKÉ LÉKY)

- Aplikují se na určité místo na těle a mají převážně místní účinek
  - ✓ *inhalace* - aplikují se do dýchacích cest
  - ✓ *kapalné léky k aplikaci na kůži*
    - mazání, spreje, pěny, omývadla
    - tekuté zásypy
    - šampóny, léčivá mýdla
  - ✓ *polotuhé léky k aplikaci na kůži*
    - masti, krémy, gely, pasty
  - ✓ *tuhé topické léky*
    - Zásypy
  - ✓ *oční léky*
    - oční kapky, vody
    - polotuhé oční léky
    - oční inzerty
  - ✓ *nosní a ušní léky*
    - zásypy, omývadla, tampóny, polotuhé nosní léky
  - ✓ *rektální léky*: čípky, tobolky, klyzmata, polotuhé léky, pěny a tampóny
  - ✓ *vaginální léky*: v. kuličky, v. tbl. a tobolky, v. roztoky a pěny, v. tampóny

# PEVNÉ LÉKOVÉ FORMY

## TABLETY – TABULETTAE

- Pevné přípravky s obsahem jedné dávky LL nebo látek v jedné tabletě
- Určeny k p.o. podání, obvykle se získávají slisováním stejných objemů částic
- 1 nebo více LL + pomocné látky (nebo bez nich):
  - plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, látky kluzné, látky modifikující uvolňování léčiv, barviva, chuťové a aromatické přísady
- Neobalené tablety
- Obalené tablety
- Šumivé tablety
- Tablety působící v ústech
- Tablety pro přípravu roztoku/disperze
- Enterosolventní tablety
  - tableta rozpouštějící se ve střevě, nedráždí tedy sliznici žaludku
- Tablety s řízeným uvolňováním:
  - Prodloužené
  - Zpožděné
  - Pulzní

# TABLETY - POMOCNÉ LÁTKY

- plniva - látky, které pomáhají doplnit objem
- pojiva - spojují léčivou látku s plnivou
- kluzné látky - zamezují lepení tabletové směsi na tabletovacím lisu
- rozvolňovadla - umožňují rozpad tablety v organismu
- barviva - zajišťují estetický vzhled/identifikaci léku
- rozpouštědla - umožňují rozpouštění léčivé látky
- antimikrobiální látky - zabraňují množení a růst mikroorganismů
- chuťová a čichová korigencia

# TABLETY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM

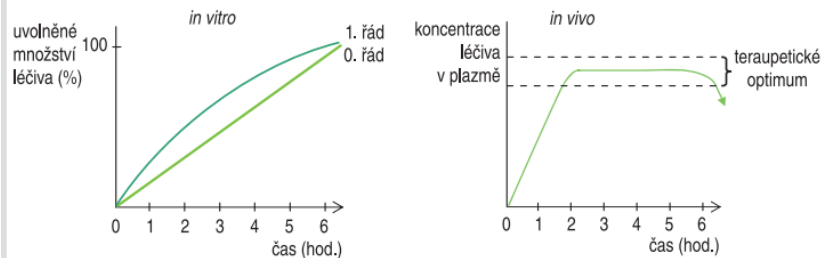
- LF se řízeným uvolňováním:
- Snížená frekvence dávkování
- Redukce výkyvů plazmatických hladin léčiva ... nižší výskyt NÚ
- Prodloužené uvolňování – terapeutické hladiny léčiva jsou zabezpečeny po určitý časový interval
- Pulzní uvolňování – s přerušným účinkem, vhodné při potřebě fyziologické opakované denní aplikace nebo při vývoji rezistence na léčivo



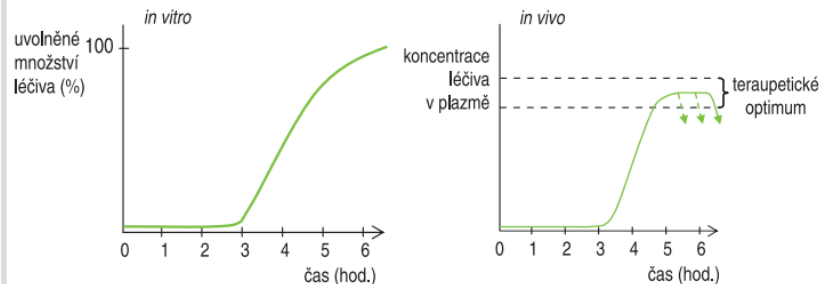
# TABLETY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM

- Tablety s prodlouženým uvolňováním - **RETARD**
- Terapeutická hladina je udržována určitou dobu
- **CR** – Controlled release
- **SR** – Slow (pomalé) nebo sustained (postupné) release
- **typ zásobníkový:**
- jádro + obal
- jádro je tuhá (kapalná) léčivá látka
- obal je polymer, který řídí uvolňování léčivé látky
- **typ maticový:**
- léčivá látka je dispergována v určitém objemu polymeru

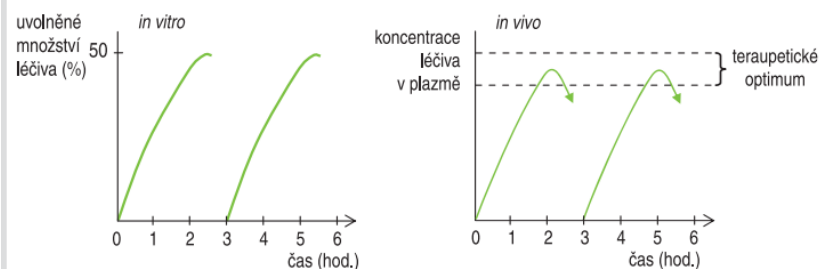
a) prodloužené uvolňování a prodloužený účinek



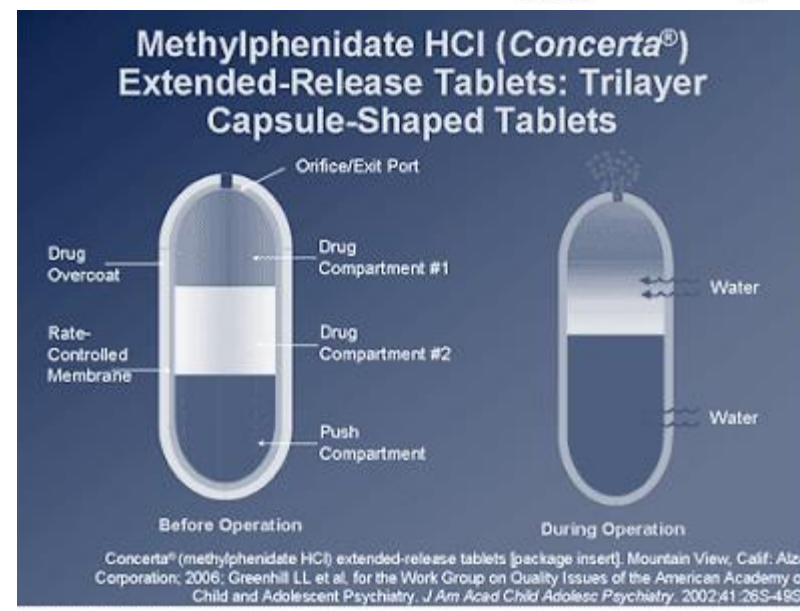
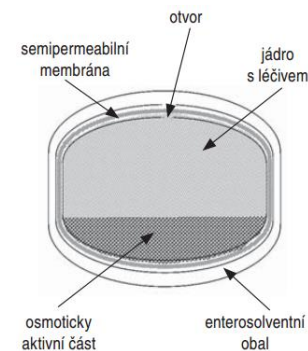
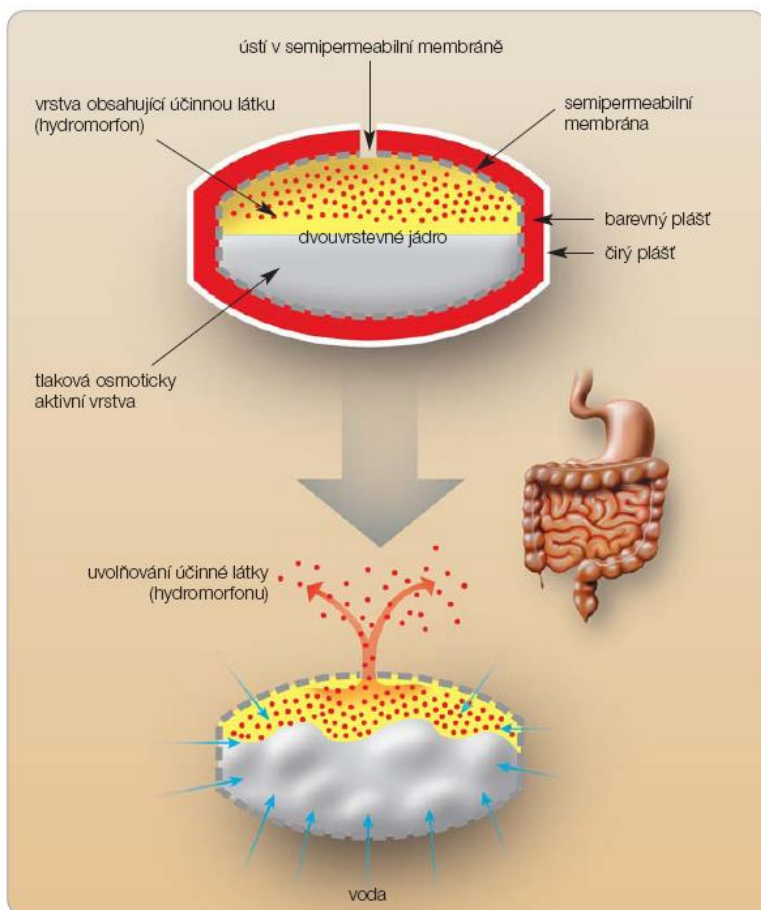
b) zpožděné uvolňování a zpožděný účinek



c) pulzní uvolňování a pulzní účinek

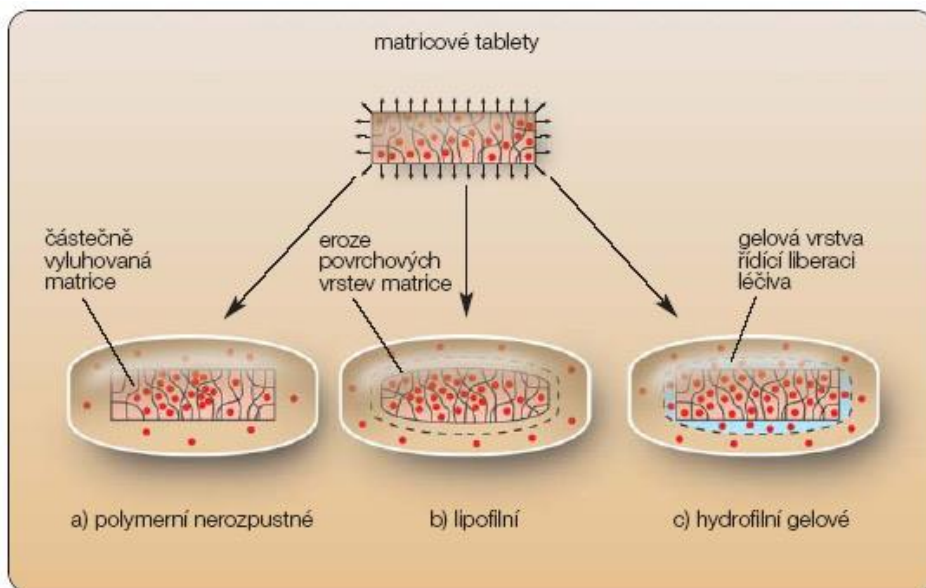


# TABLETY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM – OROS SYSTEM

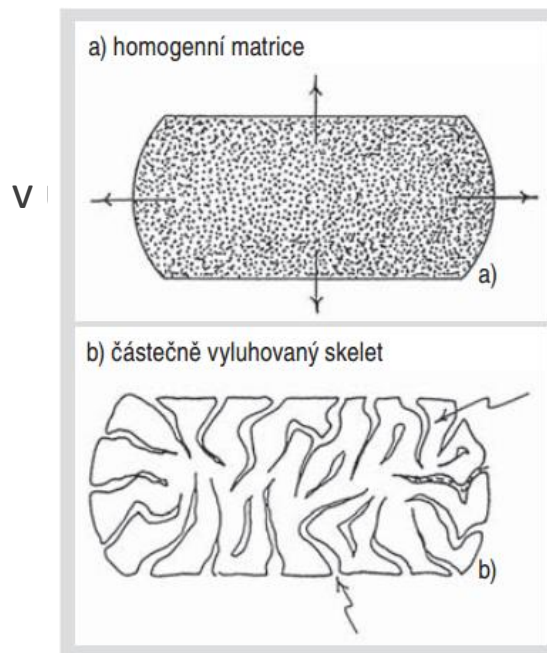


Obr. 1 Hydromorfon v systému OROS (Oral Release Osmotic System) – schematické znázornění lékové formy s osmoticky řízeným prodlouženým uvolňováním.

# TABLETY S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM



Obr. 1 Typy matricových tablet.



# TOBOLKY

- Capsulae - tobolky (tvrdé, měkké, enterosolventní, s řízeným uvolňováním, škrobové)

# KAPALNÉ LÉKOVÉ FORMY PRO ORÁLNÍ A PERORÁLNÍ UŽITÍ

- roztoky, emulze nebo suspenze
- jedna nebo více léčivých látek ve vhodném vehikulu
  - léčivé kapky, roztoky a kloktadla
  - sirupy - koncentrované vodné cukerné roztoky s příměsí drog
  - extrakty a tinktury z bylin

# LIQUIDA PERORALIA

- perorální roztoky, emulze a suspenze
- prášky a granule pro perorální roztoky a suspenze
- perorální kapky
- prášky pro perorální kapky nebo sirupy
- prášky a granule pro sirupy
  - 1 polévková lžíce = 15 ml
  - 1 dezertní lžíce = 10 ml
  - 1 čajová/kávová lžička je 5 ml
  - 20 kapek vodného roztoku = 1 ml



# LÉKOVÉ FORMY FYTOFARMAK

- **Léčivé čaje (Species)**
- Jsou vodné výluhy rostlinných drog nebo jejich směsí upravených na předepsanou velikost částic.
- **Odvar (Decoctum)**
- výluh za tepla; vhodný pro přípravu tvrdých částí drog. Při přípravě se droga přelije studenou vodou a přivede k varu
- **Nálev (Infusum)**
- používá se pro přípravu měkkých částí drog. Nejprve se droga předvlhčení malým množstvím vody a poté vloží do předem vyhřáté nádoby (nekovové) a přelije vroucí vodou.



# LÉKOVÉ FORMY FYTOFARMAK

- **Tinktury (Tincturae)**
  - lihovodné nebo lihoetherové výtažky o dané koncentraci účinných látek, která je stanovena lékopisem
  - Připravují se macerací sušené nebo čerstvé drogy nejčastěji v 60% ethanolu
- **Výtažky (Extracta)**
  - koncentrované výtažky (tekuté, husté a suché) z drog většinou získané izolací ethanolem nebo směsí ethanolu a vody, kdy dojde k vyluhování účinných látek
- **Macerát (Maceratio)**
  - výluh za studena; je vhodný při přípravě termolabilních a slizových drog, které se zalijí převařenou studenou vodou a nechají vyluhovat při pokojové teplotě po stanovenou dobu (většinou přes noc). Pije se vlažný.



# PARENTERÁLNÍ PŘÍPRAVKY - PARENTERALIA

- Jsou sterilní kapalné přípravky, určené k parenterálnímu podávání větších objemů podání injekcí, infuzí nebo implantací
- Jsou to iontové, molekulární nebo koloidní roztoky nebo jemně dispergované emulze na bázi olej - voda
  - Injekce
  - Infuze
  - Koncentráty pro přípravu injekcí a infuzí
  - Prášky pro přípravu injekcí a infuzí
  - Implantáty - tuhé léky pro umístění pod kůži chirurgickým zásahem

# INJEKCE

- Jsou to **sterilní** roztoky, emulze nebo suspenze
- Příprava: rozpouštěním, emulgováním nebo suspendováním LL a všech dalších přidávaných látek ve vodě na injekci (Aqua pro injectione)
- Injekční roztoky zkoušené za vhodných podmínek viditelnosti jsou čiré a prakticky prosté částic.
- Vícedávkové vodné injekce obsahují vhodnou **antimikrobní přísadu** ve vhodné koncentraci, kromě případu, kdy samotný přípravek má přiměřené protimikrobní vlastnosti
- Připravované za aseptických podmínek a ty, které nemohou být sterilizovány v lahvičkách, mohou obsahovat vhodnou protimikrobní přísadu ve vhodné koncentraci.
- Protimikrobní přísada se nepřidává, jestliže: objem podávaný v jednotlivé dávce je vyšší než 15 ml
- Z lékařských důvodů není protimikrobní přísada přijatelná při aplikaci intracisternální, epidurální, intrathekální nebo jinou cestou, při níž se injekce dostane do styku s mozkomíšním mokem, nebo při podání intra- a retrokulárním



# KRYSTALOIDY

- Jsou používány v PNP jako standardní infúze
- Slouží jako vehikulum pro léky, krátkodobě mohou vyrovnat ztrátu extracelulární tekutiny
- KI: srdeční insuficience, plicní edém, hyperhydratace
- Nežádoucími účinky – hyperhydratace, plicní edém
- Fyziologický roztok: 0,9 % NaCl
- Ringerův roztok ionty:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$
- Ringerfundin ionty:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , kyselin
- Hartmanův roztok: ionty  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , laktátu

## Roztoky glukózy

- Využívají se především v terapii hypoglykemických stavů
- Jako nosné vehikulum pro *amiodaron*
- Roztok glukózy se nehodí k hrazení ztrát extracelulární tekutiny!
- Glukóza 40%, 20%, 10%, 5%



# KOLOIDNÍ ROZTOKY

- **Dextrany**
- Jsou v současné době na ústupu z klinického užívání pro zvýšené riziko možných NÚ (anafylaktická reakce)
- **Želatina**
- Výhoda - neomezené dávkování
- Nevýhoda je podobně jako u dextranů interference s koagulací a riziko anafylaxe
- **Haemacel 3,5 %**
  - Degradované želatinové polypeptidy; ionty  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$
- **Gelofusine 4%**
  - Sukcinylovaný roztok želatiny; ionty  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$

# KOLOIDNÍ ROZTOKY

- **Deriváty škrobu (hydroxyethylškrob HES)**
- Roztok je s výhodou používán při hrazení velké krevní ztráty
- 1 litr HES expanduje intravaskulární objem o 700-1000 ml
- Doporučená denní dávka je do 33 ml/kg tělesné hmotnosti
- HAES-steril 6%, 10%:
  - Roztok poly (0-2-hydroxyethyl) škrobu; ionty Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>
- Voluven 6%:
  - Roztok hydroethylškrobu; ionty Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>

# IMPLANTATA - IMPLANTÁTY

- Jsou to sterilní pevné přípravky o velikostí a tvaru vhodném pro parenterální implantaci, umožňující dlouhodobé uvolňování LL
- Jsou dodávány výhradně jednotlivě ve sterilních obalech

# LIQUIDA AD USUM DERMICUM – TEKUTÉ PŘÍPRAVKY PRO KOŽNÍ APLIKACI

- **Šampony (Saponata medicinalia)**
- Tekuté nebo polotuhé přípravky určené k aplikaci na pokožku s vlasy a následnému opláchnutí vodou
- Emulze, suspenze nebo roztoky
- Obsahují povrchově aktivní látky

Př.

- Liquor carb. deterg. 10,0
- Resorcini 2,0
- Spir. saponi-kalini ad 200,0
- M. f. sol.
- D. S. Umýt vlasy 3x týdně



- **Kožní pěny (Spumae dermales)**
- Vyhovují požadavkům uvedeným v článku Spumae medicatae

# LIQUIDA AD USUM DERMICUM – TEKUTÉ PŘÍPRAVKY PRO KOŽNÍ APLIKACI

- Mazání (Linimenta)
- Tekuté až husté přípravky, které se při teplotě lidského těla roztékají
- Látky s derivačním účinkem (*Oleum rosmarini*, *Oleum lavandulae*)
- Látky s chladičným účinkem (mentol, kafr)
- Př.
  - Linimentum calcis (vápenaté mýdlo)
  - Opodeldok

Linimentum saponato-camphoratum. Opodeldok. Soap Liniment.  
Baume opodeldoch. Balsamum (Linimentum) Opodeldoc. Linimentum  
Saponis cum Camphora. Sapo aromaticus.





# ZÁSYPY

- Zásypy (Pulveres adspersorii)
- Jsou to přípravky tvořené pevnými sypkými suchými částicemi různého stupně rozdrobnění
- Zásypy určené na otevřené rány nebo na vážně poškozenou kůži jsou sterilní
- Tekuté zásypy



# TRANSDERMÁLNÍ NÁPLASTI - EMPLASTRA TRANSCUTANEA

- pružné LP obsahující 1 nebo více LL
- Jsou určeny k aplikaci na neporušenou pokožku
- Z transdermální náplasti uvolněné léčivé látky se po přechodu kožní bariérou dostávají do systémového oběhu.
- Složení: vnější krycí vrstvy + zásobník s LL (látkami) + ochranná odstranitelné vrstvy
- Zásobník = jednovrstevná nebo vícevrstevná tuhá nebo polotuhá matrice
- Krycí vrstva je nepropustná pro léčivou látku (látky) a obvykle i pro vodu a je nosičem i ochranou pro přípravek. Tato vrstva může mít stejný nebo větší rozměr než zásobník s léčivou látkou
- Ve druhém případě je přesahující okraj krycí vrstvy potřen adhezivními látkami, které po přitlačení zajistí přilnutí náplasti ke kůži
- Zásobník obsahuje léčivou látku (látky) a pomocné látky, jako jsou stabilizátory, solubilizátory nebo látky upravující rychlost uvolňování a zvyšující transdermální absorpci léčivých látek. Může zde být. Složení a struktura matrice ovlivňují difuzi léčivé látky (látek) do kůže



# POLOTUHÉ LÉKOVÉ FORMY

## SEMISOLIDA – POLOTUHÉ PŘÍPRAVKY

- **Masti (unguenta)**
- Jsou tvořeny jednofázovým základem, v němž mohou být dispergovány tuhé nebo kapalné látky
- **Hydrofobní**
- Základem např. vazelína bílá (Vaselinum album), vazelína žlutá (Vaselinum flavum)
- Masti emulgující vodu:
- emulgující masti typu v/o
- Synderman, pontin, cutilan, ung. simplex
- Emulgující masti typu o/v
- Neoaquasorb, aniontová emulgující mast, neiontová emulgující mast
- **Hydrofilní**
- Makrogolová mast, ung. polyethylenglycoli

# SEMISOLIDA – POLOTUHÉ PŘÍPRAVKY

- **Krémy (cremores)**
- Krémy jsou vícefázové přípravky obsahující lipofilní a vodnou fázi
- Oleokrémy – emulzní soustava v/o, mastné
- Cremor leniens, chladivý krém (*Cremor refrigerans*)
- Hydrokrémy – emulzní soustava o/v, suché
- Neoaquasorbový krém (*Cremor neoaquasorb*), ambiderman, aniontový krém (*Cremor anionicus*), neointový krém (*Cremor nonionicus*), stearinový krém (*Cremor stearini*)
- **Gely (gelata)**
- Vhodné gelotvorné látky + tekutina
- Hydrogely: karbomerový gel, gely z methylcelulózy z karboxymethylcelulózy
- Oleogely: koloid oxid křemičitý



# PASTY

- Pasty jsou polotuhé přípravky obsahující vysoký podíl tuhé látky jemně dispergované v základu.
- Podle obsahu pevných látek se rozlišují jako měkké (do 40 %) a tuhé (nad 40 % pevné složky)
- Pasta Schmieden – s obsahem adstringentní látky Bismuthi subgallas
- Indiferentní pasty: zinková pasta (Zinci oxidi pasta), měkká zinková pasta (Pasta zinci oxidi mollis)

## *Zinci oxidi pasta*

- Zinci oxidi                    25,0
- Amylum tritici                25,0
- Vaselinum flavum          ad 100,0



# KATAPLAZMATA

- Kataplazmata jsou tvořena hydrofilním základem zadržujícím teplo, ve kterém jsou dispergovány pevné nebo tekuté účinné látky
- Obvykle se roztírají v silné vrstvě na vhodný obvaz a před aplikací se zahřívají



# INHALANDA

- Přípravky určené k podání ve formě aerosolů (disperze pevných nebo kapalných částic v plynu) se aplikují jedním z těchto zařízení:
- rozprašovačem (nebulizerem),
- dávkovacím tlakovým inhalátorem,
- inhalátorem pro suchý prášek

# INHALAČNÍ SYSTÉMY

- Aerosolové dávkovače
- Inhalátory pro práškovou formu
  - ✓ Turbohalery
  - ✓ Easyhalery
  - ✓ Diskhalery
  - ✓ Disky
  - ✓ Aerolizer
  - ✓ Handihaler





# ORÁLNÍ PŘÍPRAVKY - OROMUCOSALIA

- Kloktadla
- Roztoky pro ústní výplachy
- Orální kapky, orální spreje, sublinguální spreje
- Roztoky na dásně
- Orální roztoky a orální suspenze
- Polotuhé orální přípravky (např. gel na dásně, orální pasta)
- Pastilky - cucají se
- Sublinguální tablety
- Bukální tablety
- Orální tobolky
- Mukoadhezivní přípravky
- Léčivé žvýkací gumy (Gummi manducabile medicinale)



# OČNÍ PŘÍPRAVKY - OCULARIA

- Jsou to **sterilní** tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené k podání na oční bulvu a spojivku nebo k vložení do spojivkového vaku
  - oční kapky
  - oční vody
  - prášky pro oční kapky a oční vody
  - polotuhé oční přípravky
  - oční inzerty



# NOSNÍ PŘÍPRAVKY - NASALIA

- Jsou to tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené k podání do nosní dutiny
- Účel podání: dosažení systémového nebo místního účinku
- Vodné nosní přípravky jsou obvykle izotonické a mohou obsahovat pomocné látky např. pro úpravu viskozity přípravku
- Vodné nosní přípravky dodávané ve vícedávkových obalech obsahují vhodné antimikrobní přísady (kromě případu, kdy samotný přípravek má přiměřené antimikrobní vlastnosti)
- Rozlišuje se několik druhů nosních přípravků:
  - ✓ nosní kapky a tekuté nosní spreje
  - ✓ zásypy do nosu
  - ✓ polotuhé nosní přípravky
  - ✓ nosní omývadla
  - ✓ nosní tyčinky



# UŠNÍ PŘÍPRAVKY - AURICULARIA

- Jsou to tekuté, polotuhé nebo tuhé přípravky určené pro vkapávání, rozprašování, insulflaci a aplikaci do zevního zvukovodu nebo k ušnímu výplachu
- Ušní přípravky obvykle obsahují jednu nebo více léčivých látek ve vhodném vehikulu. Mohou obsahovat pomocné látky, např. k úpravě osmotického tlaku nebo viskozity, úpravě nebo stabilizaci hodnoty pH, ke zvýšení rozpustnosti účinných látek, stabilizaci přípravku nebo k zajištění odpovídajících antimikrobních vlastností
- Přípravky pro aplikaci do poškozeného ucha, obzvláště pokud je perforován ušní bubínek nebo jsou-li aplikovány před chirurgickým zákrokem, jsou sterilní
- Pokud není předepsáno a schváleno jinak, vodné ušní přípravky dodávané ve vícedávkových obalech obsahují vhodné antimikrobní přísady
- Rozdělení ušních přípravků:
  - ✓ ušní kapky a spreje
  - ✓ polotuhé ušní přípravky
  - ✓ zásypy do ucha
  - ✓ ušní omývadla
  - ✓ ušní tampony s léčivý



# RECTALIA

- Rozlišuje se několik druhů rektálních přípravků:
  - ✓ čípky
  - ✓ rektální tobolky
  - ✓ rektální roztoky, emulze a suspenze (klyzmata)
  - ✓ prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze
  - ✓ polotuhé rektální přípravky
  - ✓ rektální pěny
  - ✓ rektální tampony s léčivý



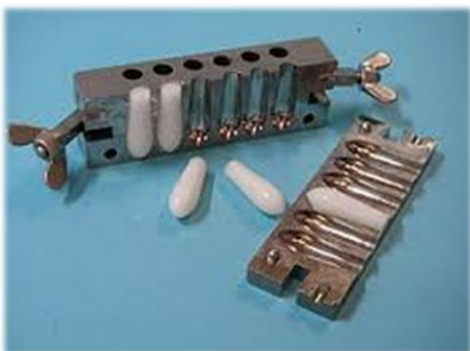
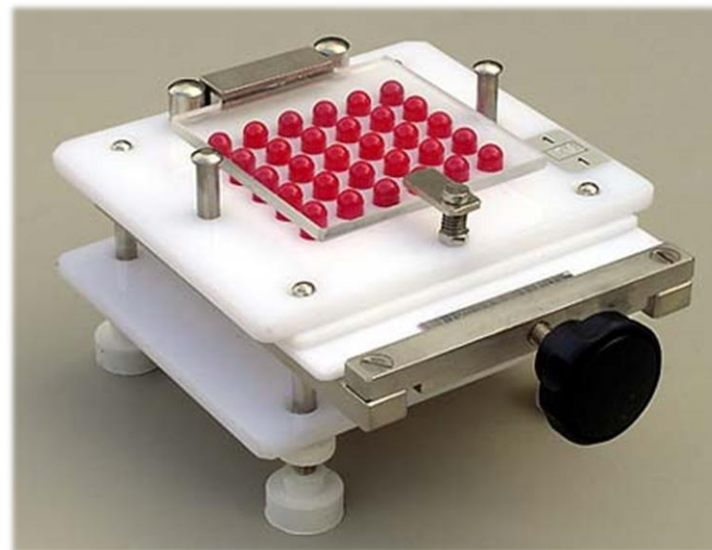
# VAGINALIA

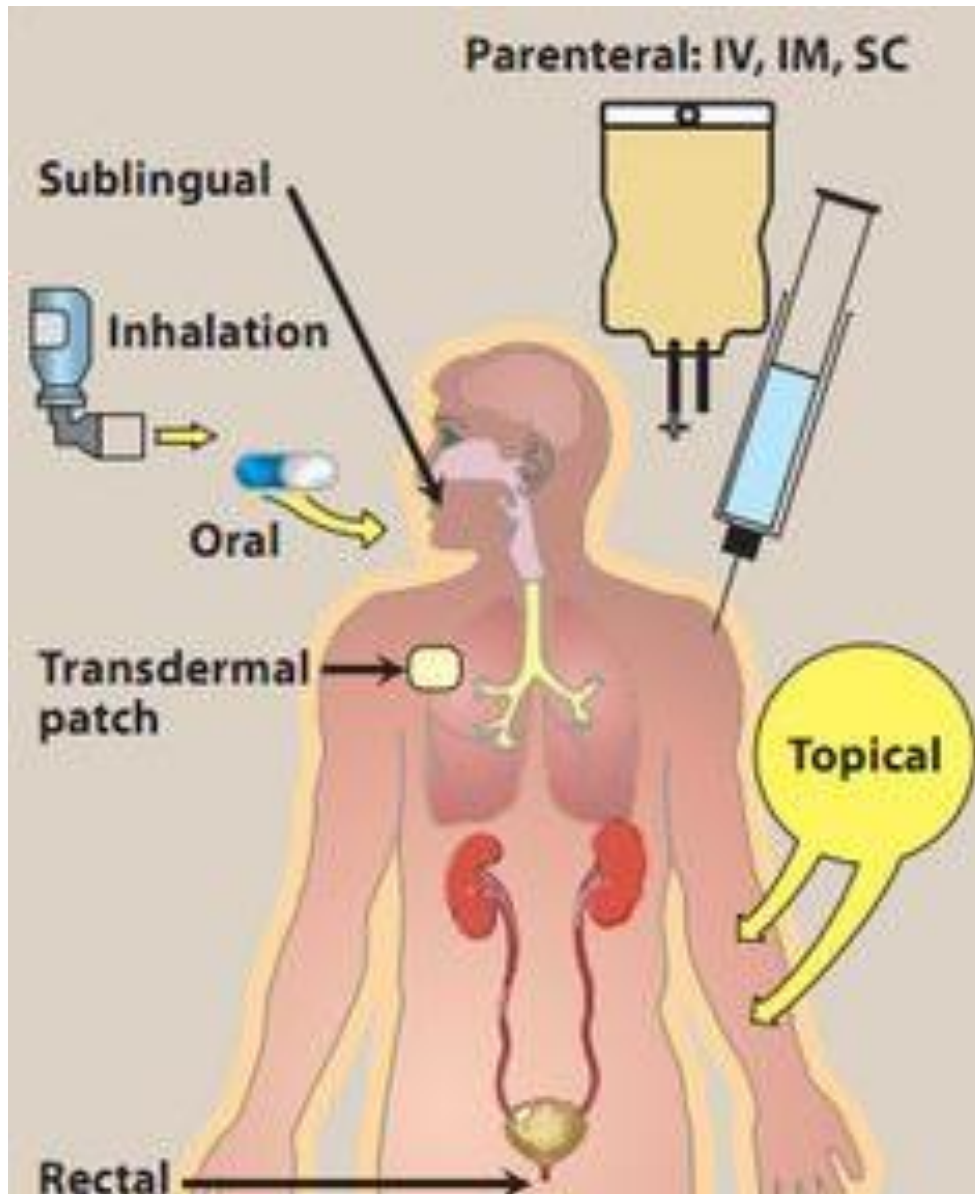
- Rozlišuje se několik druhů vaginálních přípravků:
  - ✓ vaginální kuličky
  - ✓ vaginální tablety
  - ✓ vaginální tobolky
  - ✓ vaginální roztoky, emulze a suspenze,
  - ✓ tablety pro přípravu vaginálních roztoků a suspenzí
  - ✓ polotuhé vaginální přípravky
  - ✓ vaginální pěny
  - ✓ vaginální tampony s léčivý





# PŘÍPRAVA MAGISTRALITER





# APLIKAČNÍ CESTY

JANA HRODOVÁ



# APLIKAČNÍ CESTY

- Způsob podání léčiva předurčuje rychlost a rozsah absorpce
- Změnou aplikační cesty můžeme dosáhnout jiného účinku
  - ✓ Nežádoucí
  - ✓ Žádoucí
- **Lokální podání**
  - Není žádoucí vstřebání léčiva, absorpce zvyšuje riziko systémových NÚ
- **Systemové podání**
  - Enterální – přes GIT trakt
    - Per os (p.o.), per rectum (p.rect.)
    - Nazogastrickou nebo duodenální sondou
  - Parenterální – všechny ostatní cesty podání

# PARENTERÁLNÍ PODÁNÍ

- Orální
  - Sublinguální, bukální, gingivální
- Injekční podání do vaskulárního systému:
  - Intravenózní, intraarteriální
- Injekční podání mimo vaskulární systém:
  - Subkutánní, intramuskulární, epidurální, intrathekální, intrakardiální, intraarticulární, intraperitoneální, intradermální, implantáty
- Inhalační
- Transdermální
- Intranasální
- Intravaginální, intrauterinní

# FYZIKÁLNĚ CHEMICKÉ VLASTNOSTI LÉČIV

- Velikost a tvar molekuly
  - Molekulová hmotnost: 100-1000
- Liposolubilita/hydrosolubilita - důležitá pro průchod přes buněčnými membránami
  - Pro rychlost prostupu léčiv přes biologické membrány je důležitá rozpustnost v tucích
- Acidobazické vlastnosti a schopnost disociace
- **Disociační konstanta (pKa)** - pH, při kterém je 50% léčiva v ionizované podobě
  - Ionizovaná, disociovaná forma léčiva je hydrosolubilní a lipofilními membránami neprostupuje, zato se dobře rozpouští v polárním vodném prostředí krve a intersticiální tekutiny
  - Závislost na pH:
    - **Kyseliny:** čím je pH vyšší (prostředí je zásaditější), je vyšší i ionizace kyseliny a daná kyselina je více rozpustná ve vodném prostředí
    - **Zásady:** čím je pH nižší (prostředí je kyselejší), je vyšší i ionizace a rozpustnost slabých zásad

# OBECNÉ ZÁKONITOSTI:

- Vlastní vstřebávání (absorpce), tj. průnik látky biomembránami
  - **Pasivní difúze – nejdůležitější mechanismus vstřebávání léčiv**
  - Aktivní transport – přirozené látky + analoga (glukóza, AMK)
  - Filtrace, pinocytóza
  - Žaludek: ion trapping slabých zásad, vstřebávání slabých kyselin
  - Tenké střevo – největší absorpční plocha, místem vstřebávání největšího počtu léčiv
  - Vstřebávání v tlustém střevě – omezený význam (retardované LF)
- 
- ✓ **Slabé kyseliny se lépe vstřebávají v žaludku**
  - ✓ **Slabé zásady se lépe vstřebávají v tenkém střevě**

# FIRST PASS EFFECT

- **Presystémová eliminace**, účinek prvního průchodu
- Eliminace látky před dosažením systémové cirkulace
- V těle se projeví výrazným snížením podílu léčiva z podané dávky
- Krevní vlásečnice vedou léčivo vstřebané v tenkém/tlustém střevě přes vrátnicový oběh via v. portae do jater, kde může dojít k extrakci nebo biotransformaci na neaktivní metabolit
- Př. morfin, pethidin

# ENTEROHEPATÁLNÍ CIRKULACE

- Po vyloučení léčiva žlučí do tenkého střeva je možná jeho reabsorpce zpět do portálního oběhu
- Léčivo je opět extrahováno hepatocyty a část se dostává zpět do krevního řečiště
- Důsledkem je prodloužení doby terapeutických hladin a prodloužení účinku (př. digoxin)
- Konjugáty jsou často více hydrofilní a vyloučí se
- Tělo šetří endogenní látky – vit. B<sub>12</sub>, D, žlučové kyseliny

# SUBLINGUÁLNÍ, BUKÁLNÍ A GINGIVÁLNÍ PODÁNÍ

- **Vstřebání z ústní dutiny:**
- Tenký epitel, bohaté krevní zásobení
- Výhodou jsou:
- Rychlý nástup účinku
- Obchází 1<sup>st</sup> pass effect
- Možnost podat i acidolabilní látky (neutrální pH ústní dutiny)
- **Sublinguální podání:**
- Léčivo se rychle dostává do krevního řečiště a obchází játra, účinek do 2 minut
- Rychle se rozpadající tbl. (př. glycerol trinitrát)
- **Bukální podání** (tbl., pastilky):
- Do prostoru mezi tvář a dásně, podobné sublinguální aplikaci
- Žádoucí pomalé rozpouštění ... často lokální účinek (př. antiseptika, ústní dezinficencia)

# PERORÁLNÍ PODÁNÍ

- Po p.o. podání musí dojít k uvolnění léčiva z LF a jeho rozpuštění v trávicí šťávě GIT:
  - Desintegrace – rozpad LF na menší částice, agregáty
  - Desagregace – rozpad agregátů na částice nerozpuštěného léčiva
  - Disoluce – rozpuštění léčiva
- Účinek se dostaví do 20-30 minut



# FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VSTŘEBÁNÍ Z GIT:

- **LÉK:** pH léčiva, lipofilita/hydrofilita
  - Řada látek může být kyselým prostředím žaludku inaktivována (např. PEN, které nejsou acidorezistentní)
- **Současně požitá strava:**
  - KI: přítomnost iontů + tetracyklinová atb., bisfosfonáty
- **Motilita GIT:**
  - Cholinergika, prokinetika urychlují průchod
- **Obsah GIT:**
  - Těžko rozpustné lipofilní látky se lépe vstřebávají s potravou
  - Nesteroidní antiflogistika (NSAID) mohou dráždit žaludek
- **Městnání ve v. portae**
- **Přítomnost mikroflóry:**
  - Sulfasalazin se ve střevě štěpí na 5-aminosalicylovou + sulfapyridin

# PODÁNÍ SONDAMI

- Enterální podání:
- sonda zavedená nosem do žaludku (nazogastrická)
- sonda zavedená duodena (nazoduodenální)
- sonda zavedená do jejunu duodena (nazojejunální) ... při potížích se slinivkou břišní
- operativně skrz břišní stěnu do žaludku nebo počátku tenkého střeva (gastroduodenální sonda)
- **Komplikace:**
  - ✓ bakteriální kontaminace
  - ✓ následné průjmy
  - ✓ regurgitace výživy, jejímž největším rizikem je aspirace; aspirační pneumonie (při poruchách kašlacího a polykacího reflexu)
  - ✓ ucpání sondy
  - ✓ metabolické komplikace jako je dehydratace, hyperglykemie a minerálový rozvrat

# PODÁNÍ PER RECTUM

- Čípky, klyzmata
- Malá plocha, s bohatým cévním řečištěm
- 50 % obchází játra – menší 1st pass effect
- Účinek do 15 min.
- Nevýhodou je proměnlivá a neúplná absorpce
- Pac. v bezvědomí (epileptické záchvaty)
- Nespolupracující pacienti, děti
- Stavy, kdy není možné podat p.o. medikaci (operace GIT, zvracení)

# INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ

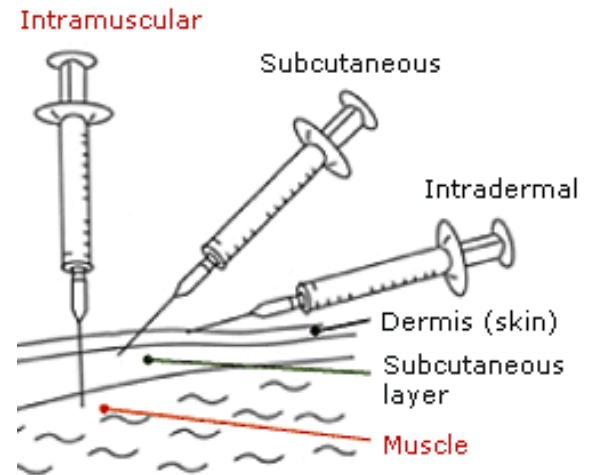
- Podání injekce, infuze přímo do žilního řečiště
- Účinek do 2 minut
- 100% biologická dostupnost, obchází presystémové eliminace
- Vysoké požadavky pro i.v. podání:
- Dokonale rozpuštěné léčivo ve vodném roztoku (olejová emulze by mohla způsobit embolii)
- Izotonický (popř. hypertonický) roztok
- Apyrogenita, sterilita roztoku (Aqua pro inj.)

# INTRAMUSKULÁRNÍ PODÁNÍ

- Aplikace léčiva do svalu
- Rychlost vstřebávání je možno regulovat úpravou molekuly nebo LF. Vede k:
  - Opožděnému účinku
  - Prodlouženému účinku
- Vzniká depo ... depotní preparáty
- Aplikace suspenze, emulze
- Obchází 1st pass effect
- Nevýhodou: bolestivost, možnost vzniku nekrózy, infekce
- Př. hormony, depotní antipsychotika, depotní formy penicilinu (benzathin benzylpenicilin)

# INTRADERMÁLNÍ, SUBKUTÁNNÍ, INTRATHEKÁLNÍ PODÁNÍ

- Subkutánně lze aplikovat 2 ml
- Účinek do 15-20 minut, podobné i.m.
- Intradermálně lze aplikovat pouze 0,1 ml léku
  - Př. vakcína proti chřipce
- Intrathekální aplikace
  - přímo do liquoru do subarachnoideálního nebo subdurálního prostoru
  - Př. aplikace morfinu – silný analgetický účinek bez zácpy a zvracení
- Epidurální aplikace
  - Aplikují se lokální anestetika s cílem blokovat nervové kmeny
  - Léčivo se aplikuje extradurálně, tedy nad tvrdou plenu, k výstupům kořenů míšních



# INTRAVAGINÁLNÍ A INTRAUTERINNÍ PODÁNÍ

- Krev odváděna do vena cava inferior, obchází 1st pass effect jater
- Změny sliznice během ovulačního a menstruačního cyklu mění podmínky pro absorpci léku
- Fyziologické pH = 3,8-4,4
- Př. hormonální substituce (HRT)
- Fyziologické pH (3,8–4,4) se posunuje do alkalické oblasti (6,0–7,5) při nedostatku estrogenů, diabetes mellitus, zánětech či lokální aplikaci antibiotik.

# INTRAPERITONEÁLNÍ PODÁNÍ

- Využíváno v experimentální farmakologii
- U pacientů na peritoneální dialýze – podávání léčiv v případě peritonitidy



# INTRAOSEÁLNÍ PODÁNÍ

- Umožňuje podání léku přímo do cévního řečiště cestou kostní dřeně
- Proximální oblast tibie nebo humeru
- Indikace: všechny stavy, vyžadující okamžitou aplikaci farmak a není možné aplikovat jinou cestou
- Intraoseálně lze podat všechna farmaka podávaná i.v. (opatrnost u hypertonických léků a cytostatik)
- Nutné aplikovat pod větším tlakem, bolestivost
- KI: extravazace tekutin, dislokace jehly, zlomenina, infekce

# INHALAČNÍ PODÁNÍ

- Výhodou je velká absorpční plocha plic ( $100 \text{ m}^2$ ), dobré prokrvení
- Závisí na LF: částice léčiva ve formě roztoku nebo suspendovány v propelentu
- Pronikají částice menší než  $2 \text{ }\mu\text{m}$ , větší než  $5 \text{ }\mu\text{m}$  zůstávají na sliznici trachei a bronchů
- Částice menší než  $0,1 \text{ }\mu\text{m}$  mohou být snadno vydechnuty
- Lokální účinky: aplikace antiastmatik – beta-mimetika, inhalační kortikoidy
- Systémová aplikace: úvod do celkové anestezie

# DALŠÍ MOŽNÁ PODÁNÍ:

- **Intranasální:**
- Lokální účinky – vazokonstriční účinky
  - Př. alfa-mimetika
- Systémové účinky
  - Př. kalcitonin, peptidové hormony
- **Intraokulární:**
- Místní podání (př. ATB, léčba glaukomu)
- Vstřebávání přes konjunktivální sliznici může vést k NÚ
- **Transdermální:**
- Léčivo obchází GIT a játra, aplikovány velmi lipofilní látky
  - Př. nikotinové náplasti, silná anodyna (fentanyl, buprenorfin), rivastigmin, hormonální kontraceptiva
- **Intraartikulární:**
  - Př. kortikoidy

# IMPLANTÁTY

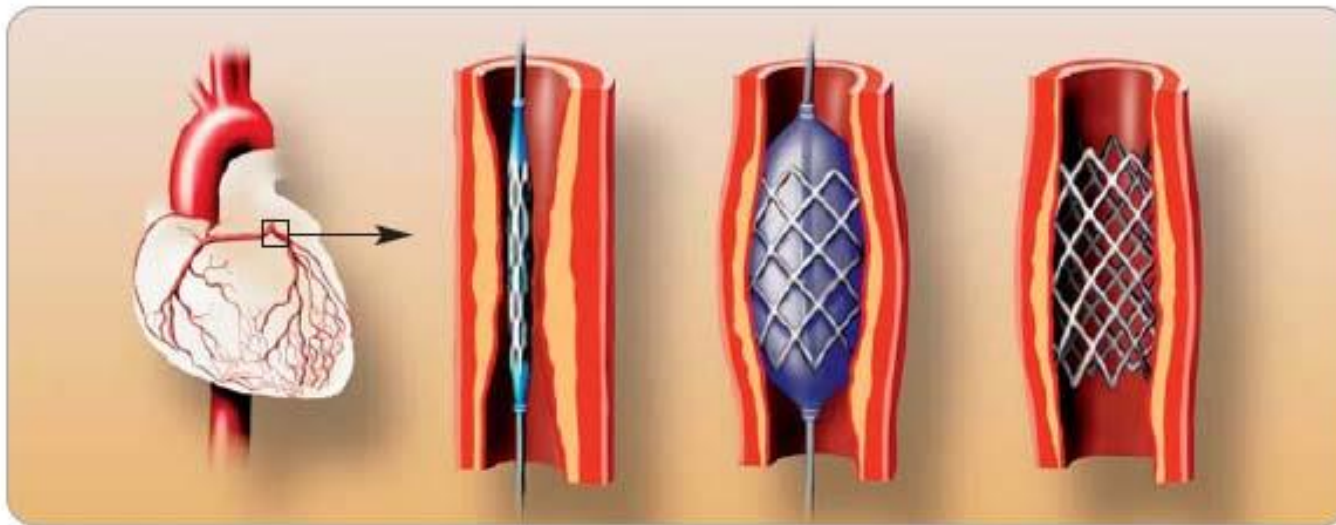
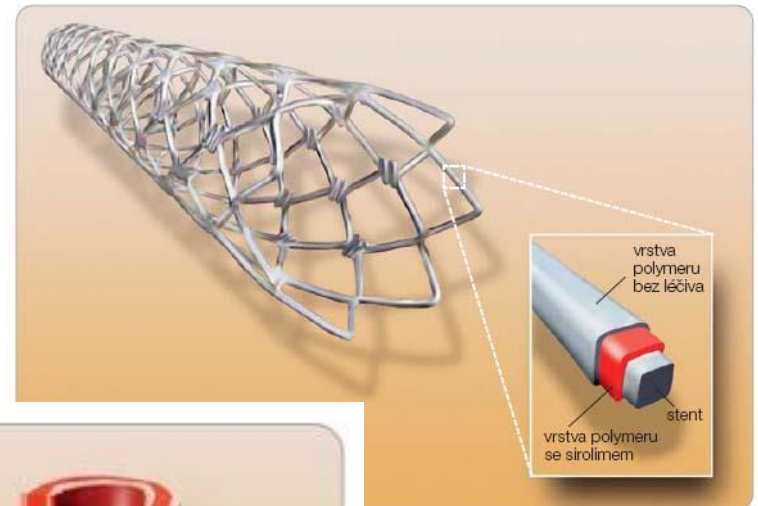
- sterilní tuhé nebo polotuhé lékové formy, které se chirurgicky aplikují do podkoží nebo do jiné tkáně a zajišťují tak stálý přívod léčiva
- parenterální depotní LP nebo LP s řízeným uvolňováním
- Implantát je ve většině případů tuhá válcovitá tyčinka o průměru 1 mm a délce do 10 mm.
- V případě, že je nutné zajistit přívod léčiva po dobu delší než rok ... materiál nebiodegradovatelný

# IMPLANTÁTY

- Hormonální antikoncepce
- Hormonální substituční terapie
- Hormonální terapie karcinomu prostaty
- Oční implantáty
- Stenty uvolňující léčivo
- Léčba závislostí
- Ortopedické implantáty

# IMPLANTÁTY – PŘ. STENTY

- Stent se sirolimem



Obr. 10 Aplikace koronárního stentu.

# LOKÁLNÍ PODÁNÍ

- Neočekává se systémový účinek, absorpce je nežádoucí
- **Intranazální podání** - lokální dekonjestiva (sympatomimetika)
  - Xylometazolin, oxymetazolin
- **Perrektální podání** - léčiva s místním protizánětlivým, venoprotektivním, popřípadě LA účinkem – antihemoroidika
  - Calcii dobesilas, dubová kůra (třísloviny)
- **Inhalační podání** - léčba astma bronchiale, CHOPN
  - Do plicních sklípků < 2  $\mu\text{m}$ , větší částice > 5  $\mu\text{m}$  na sliznici průdušnice a bronchů
  - Částice < 0,1  $\mu\text{m}$  se mohou z plicních sklípků snadno vydechnout zpět
  - Kortikosteroidy,  $\beta_2$  sympatomimetika, kromony, anticholinergika

# LOKÁLNÍ PODÁNÍ

- **P.o. podání** u léčiv s místním účinkem na sliznici GIT - střevní antiseptika a deflatulencia
  - Kloroxin, carbo adsorbens, diosmektit, dimetikon
- **Orální podání** - např. ústní antiseptika, lokální anestetika
  - Pouze lokální (např. antiseptický) účinek
  - Chlorhexidin, benzydamin, benzalkonium
- **Přípravky k podání na kůži** (dermatologika)
  - Lokálně aplikovaná antimykotika, antivirotika, antibiotika, steroidy
- **Podání do spojivkového vaku** (oftalmologika)
- **Podání do zvukovodu** (aurikularia)
- **Podání do pochvy** (vaginalia) **a do dělohy** (intrauterina)



# NÚ LOKÁLNÍHO PODÁVÁNÍ LÉČIV

- **Vyvolání systémových účinků:**
- Cestou nasolakrimálního kanálu může dojít k systémové absorpci při podání oftalmogik
- Podání lokálních anestetik se neočekává systémový účinek – toxické účinky na CNS a KVS
- Přidává se **vazokonstriční přísada**, která sníží perfuzi v místě aplikace
  - Nepřidává se při aplikaci do akrálních částí (nebezpečí hypoxie, nekrózy)
- **Inaktivace lokálně podané látky:**
  - Mnohé přípravky se při lokálním podání inaktivují:
  - vazbou na složky purulentního exsudátu (aminoglykosidy)
  - účinek enzymů (chloramfenikol)
  - anaerobními podmínkami (snižují aktivitu aminoglykosidů v anaerobních abscesech)



**DĚKUJI ZA POZORNOST**

