

Zdravila



Uvod v kozmetologijo
Prof. dr. Mirjana Gašperlin

Vsebina

- Kaj so zdravila?
 - Definicija in vrste zdravil
 - Režim izdajanja zdravil
 - Razdelitev zdravil po ATC klasifikaciji
- Farmacevtske oblike
- Aplikacija zdravil
 - Mesto in značilnosti
- Usoda zdravil v telesu - LADME sistem
- Razvoj zdravila

Kaj so zdravila

Zdravilo (Zakon o zdravilih, *Ur.List RS 31/2006*)

- Vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih.
- Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja na ljudeh ali živalih z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije preko farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza.

Kaj so zdravila

Zdravila so lahko:

- Človeškega izvora (človeška kri, krvni pripravki)
 - Živalskega izvora (živali, deli organov, živalski izločki, strupi, krvni izdelki)
 - Rastlinskega izvora (rastline, deli rastlin, rastlinski izločki, izvlečki)
 - Mikrobnegega izvora (celi MO ali njihove sestavine)
 - Kemičnega izvora (elementi, spojine, ki se nahajajo v naravi, kemične spojine, pridobljene s sintezo)
 - Pridobljena z biotehnološkimi postopki
-

Razvrščanje zdravil

Glede na predpisovanje

- Zdravila za katere je potreben zdravniški ali veterinarski recept (navaden, specialistični)
- Zdravila, za katere recept ni potreben (zdravila za samozdravljenje, OTC zdravila)

Glede na to, komu so namenjena

- Zdravila za uporabo v humani medicini
 - Zdravila za uporabo v veterinarski medicini
-

Razvrščanje zdravil

Glede na izdelavo

- Industrijsko izdelana zdravila
 - Inovativno
 - Generično
 - Galensko zdravilo
 - Magistralno zdravilo
-

Inovativno zdravilo

Inovativno zdravilo

- Zdravilo, ki ima poleg farmacevtsko kemičnih, bioloških in mikrobioloških podatkov lastne tudi vse podatke o farmakološko-toksikoloških in kliničnih preskušanjih, ki dokazujejo, da je bilo na tem zdravilu opravljeno poleg preskušanja kakovosti tudi celotno preskušanje varnosti in učinkovitosti.
 - Razvojno, raziskovalno in stroškovno zelo zahteven projekt ⇒ proizvajalec običajno zaščiti svojo intelektualno lastnino s patentom
-

Generično zdravilo

Generično zdravilo

- Zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo, učinkovine in farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo
 - Bioekvivalenca z referenčnim zdravilom je dokazana s študijami biološke uporabnosti
-

Galensko in magistralno zdravilo

Galensko zdravilo

- Zdravilo, ki ga pripravijo v galenskem laboratoriju lekarn v skladu z veljavnimi farmakopejami in je namenjen za izdajo v zadevni lekarni
- Za humano in veterinarsko uporabo

Magistralni pripravek

- Zdravilo, ki ga izdelajo v lekarni po receptu za določenega bolnika
-

Posebne vrste zdravil

- Biološko zdravilo
 - Imunološko zdravilo
 - Zdravilo iz krvi in plazme
- Homeopatsko zdravilo
- Radiofarmaceutski izdelek
- Zdravilo rastlinskega izvora

Razdelitev zdravil po ATC klasifikaciji

- A Zdravila za bolezni prebavil in presnove
- B Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov
- C Zdravila za bolezni srca in ožilja
- D Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva
- G Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni
- H Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje
- J Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij
- L Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji
- M Zdravila za bolezni mišično skeletnega sistema
- N Zdravila z delovanjem na živčevje
- P Antiparazitiki, insekticidi in repelenti
- R Zdravila za bolezni dihal
- S Zdravila za bolezni čutil
- V Razna zdravila

Učinek zdravil

- Sistemski – zdravilna učinkovina preide iz zdravila v krvni obtok in nato s krvjo po telesu. Učinek splošen in neodvisen od mesta aplikacije
- Lokalni – učinkovina deluje na mestu, kamor apliciramo zdravilo

Učinek zdravil

- Neželjeni učinek – škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni
- Resni neželjeni učinek – vsaka neželena reakcija, ki ima za posledico smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahteva stacionarno bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave, ima za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost ali prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu.
- Farmakovigilanca – sistem ugotavljanja, zbiranja in vrednotenja neželenih učinkov zdravil in drugih spoznanj o varnosti zdravil zato, da bi se zmanjšalo tveganje, povezano z zdravili.

Sestava zdravila

ZDRAVILNA UČINKOVINA + **POMOŽNE SNOVI**

- Zdravilna učinkovina** - vsaka sestavina zdravila, ki je farmakološko aktivna ali je namenjena uporabi v diagnostiki, zdravljenju ali preprečevanju bolezni ali farmakološko učinkuje na strukturo ali delovanje človeškega telesa.
- Zdravilo lahko vsebuje več zdravilnih učinkovin.
- Enakovredni izrazi: aktivna sestavina, aktivna snov, delujoča snov, aktivna substanca, zdravilna snov, zdravilna substanca
- Pomožna snov** - vsaka sestavina, ki ni zdravilna učinkovina, je prisotna v zdravilu ali jo uporabljamo pri proizvodnji zdravila.
- Nosilec (vehikel ali podlaga) ali sestavina nosilca zdravilne učinkovine.
- Za izboljšanje stabilnosti, biofarmaceutskih lastnosti, izgleda zdravila, sprejemljivosti za bolnika ali za lažji proizvodnji proces.
- Običajno uporabljamo pri enem zdravilu več pomožnih snovi.
- Enakovreden izraz: ekscipient

Farmaceutske oblike

- To je tehnološka oblika zdravila, v katero s pomočjo tehnološkega postopka izdelave vgradimo zdravilno učinkovino in s tem omogočimo njeno delovanje oz. uporabnost glede na fiziološke pogoje in fizikalno kemijske lastnosti zdravilne učinkovine in pomožnih snovi.
- Primer: praški, pršila, kapljice, stiki, tekočine, kreme, geli, paste, obliži, tamponi, kapsule, tablete, injekcije, infuzije, pene, svečke, globule, sirupi...

Oralna aplikacija



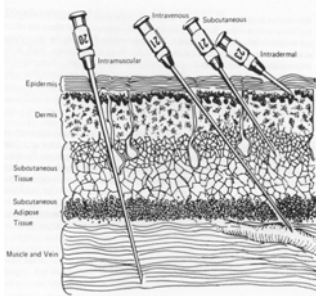
Figure 3 Sublingual Route



Figure 4 Buccal Route

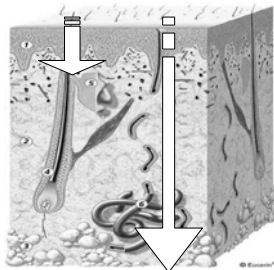
- Uporaba v ustni votlini ali grlu
- Lokalni ali sistemski učinek
- Farmacevtske oblike – raztopine za grgranje, raztopine za dlesni, gel za dlesni, podjezična pršila, pastile, orodispezibilne tablete,...

Parenteralna aplikacija



- Para (gr) - mimo; enteros (gr) - preb.trakt*
- Aplikacija z injiciranjem, infundiranjem ali implantiranjem
- Sterilne oblike
- Značilnosti absorpcije odvisne od mesta injiciranja
- i.v. – 100% biološka uporabnost, takojšen učinek
- i.m. – za učinkovine, kjer ni potreben takojšnji učinek

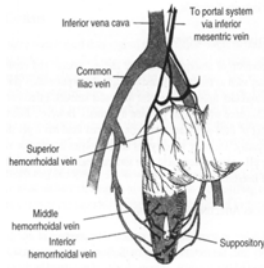
Dermalna, transdermalna



- Dermalna** – lokalni učinek na površini ali v globljih plasteh kože
- Najpogostejše poltrdne oblike – mazila, kreme, geli, paste
- Tudi tekočine in posipala
- Transdermalna** – sistemski učinek
- Transdermalni obliži

- 1 Epidermis
- 2 Dermis
- 3 Subcutis
- 4 Hair follicle
- 5 Sebaceous gland
- 6 Sweat gland

Rektalna in vaginalna aplikacija

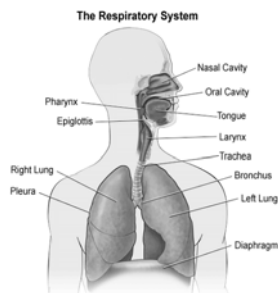


- Rektalna aplikacija – v danko
- Najpogostejša oblika so svečke
- Za sistemski in lokalni učinek

Vaginalna aplikacija - v nožnico

- Večinoma lokalno učinkovanje (infekcije, nadomeščanje hormonov)
- Globule, pene, tablete, kreme, tamponi

Pulmonalna aplikacija



- Dostavo v spodnji respiratorni trakt - bronhije in pljučne alveole
- Večinoma za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni
- Farmacevtske oblike za inhaliranje (pršila)
- Velika površina za absorpcijo
- Pomembna velikost delcev ZU

Razdelitev farmacevtskih oblik

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Dermalni praški Farmacevtske oblike pod tlakom Farmacevtske oblike za inhaliranje Farmacevtske oblike za izpiranje Farmacevtske oblike za nos Farmacevtske oblike za oko Farmacevtske oblike za uho Intramamarne farm. oblike za uporabo v vet. medicini Intraruminalni sistemi Kapsule Oralne farmacevtske oblike Palčke Parenteralne farmacevtske oblike Peroralni praški Poltrdne dermalne farmacevtske oblike | <ul style="list-style-type: none"> Predmešanice za pripravo zdr. krmnih mešanic za up. v vet. med. Rektalne farmacevtske oblike Tablete Tekoče dermalne farmacevtske oblike Tekoče dermalne farmacevtske oblike za uporabo v vet. medicini Tekoče peroralne farmacevtske oblike Transdermalni obliži Vaginalne farmacevtske oblike Zdravilne pene Zdravilni tamponi Zdravilni žvečilni gumiji Zrnca |
|---|---|

Tableta (tableta, compressi)

- Najpogostejša farmacevtska oblika
- Izdelava:
 - **Stiskanje delcev**
 - Ulivanje
 - Z liofilizacijo
- Način jemanja – **peroralno**
- Različne pomožne snovi
- Sistemi** ali lokalni učinek
- Tablete kot peroralna FO, oralna FO, vaginalna FO, rektalna FO, ...



Kakovost tablete

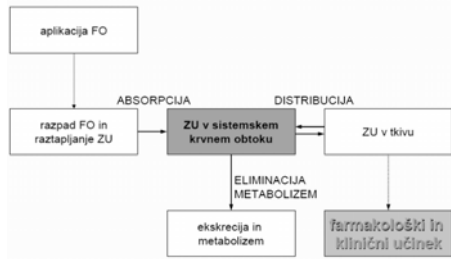
- Vsebovati mora pravi odmerek učinkovine
- Primeren izgled, enakomerna masa, velikost
- Sproščanje naj se vedno vrši na isti, predvidljiv način
- Biokompatibilnost učinkovine in pomožnih snovi
- Zadosti trdne, da se med rokovanjem ne poškodujejo
- Kemijsko, fizikalno in MB kakovostne v času roka uporabe
- Tableta mora biti taka, da jo bolnik lahko pogoltne
- Pakirane morajo biti na varen način

Tablete *Compressi* – Ph.Eur. 7^{Ed}

Razlikujemo več vrst tablet za peroralno uporabo:

- neobložene tablete,
- obložene tablete,
- šumeče tablete,
- tablete za peroralne raztopine,
- tablete za peroralne suspenzije,
- orodisperzibilne tablete,
- gastrorezistentne tablete,
- tablete s prirejenim sproščanjem,
- tablete za uporabo v ustih,
- peroralni liofilizati.

Usoda zdravila po aplikaciji LADME sistem

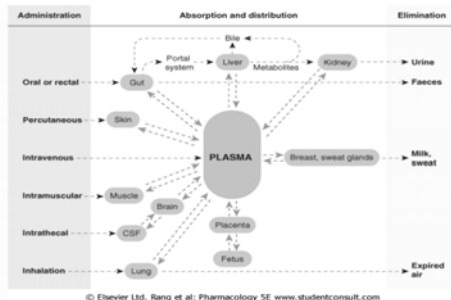


Usoda zdravila po aplikaciji LADME sistem

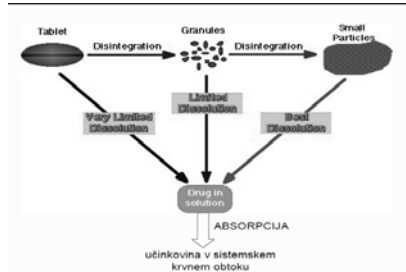
BIOLOŠKA UPORABNOST

- količina zdravila, ki pride v krvni obtok in prodre do tkiv in organov po vsem telesu.
- Izražena je v odstotkih dane količine zdravila. Pri injekciji zdravila v žilo je biološka uporabnost 100 %.
- Zdravila, ki jih použijemo, imajo precej nižji odstotek, saj se skozi prebavila vsrka le del zdravilne učinkovine.

Glavne poti aplikacije in eliminacije učinkovin



Sproščanje učinkovine iz farm. oblike L – Liberation (disolution, release)



Razpad farmacevtske oblike
Raztapljanje ZU

Sproščanje učinkovine iz farm. oblike L – Liberation (disolution, release)

Vpliv na sproščanje

1. Lastnosti učinkovin
 - Kemijske: soli, estri
 - Fiz- kem.: topnost, hitrost raztapljanja, porazdelitveni koeficient
 - Fizikalne: velikost delcev, polimorfizem
2. Vgrajevanje učinkovin v farmacevtske oblike
 - Farmacevtske oblike z običajnim sproščanjem
 - Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem
3. Fiziološki pogoji

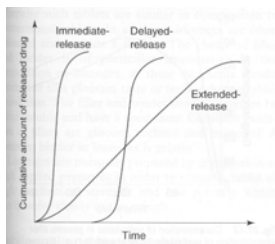
Farmacevtske oblike z običajnim sproščanjem

- So oblike, pri katerih sproščanje zdravilne učinkovine ni prirejeno s posebno obliko (sestava, farmacevtska oblika) in/ali s posebnim postopkom proizvodnje.
- Pri trdnih farmacevtskih oblikah sta obseg in hitrost sproščanja zdravilne učinkovine bistveno odvisna od njenih lastnosti.
- Enakovreden izraz: farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem.

Farmaceutske oblike s prirejenim sproščanjem

- So oblike, pri katerih se hitrost in/ali mesto sproščanja zdravilne učinkovine razlikujeta od hitrosti in/ali mesta sproščanja pri farmacevtskih oblikah z običajnim sproščanjem, ki jih apliciramo po isti poti.
- Prirejeno sproščanje dosežemo s posebno obliko in/ali s posebnim postopkom proizvodnje.
- Farmaceutske oblike s prirejenim sproščanjem vključujejo:
 - oblike s podaljšanim sproščanjem,
 - oblike z zadržanim sproščanjem in
 - oblike s pulzirajočim sproščanjem.

Farmaceutske oblike s prirejenim sproščanjem



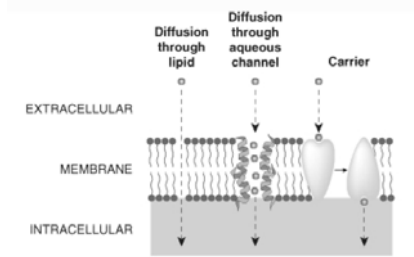
Absorpcija A- Absorption

- Učinkovina na mestu absorpcije v raztopljenem stanju
- Prehod hidrofilne bariere
 - Prehod lipofilne bariere

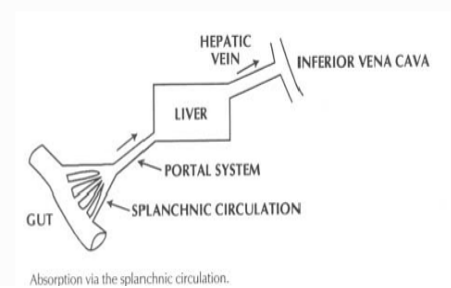
- Način prehoda
- Paracelularno
 - Transcelularno

- Mehanizem prehoda skozi celične membrane
- Difuzija
 - Prehod skozi kanalčke za vodo, ione
 - Transport s prenašalci: olajšana difuzija, aktivni transport

Absorpcija A- Absorption



Hepatični obtok



Porazdeljevanje učinkovin, distribucija D – Distribution

- Hitrost in obseg porazdelitve ZU v telesu je odvisna od:
- Hitrosti dostave ZU ⇒ PERFUZIJA
 - Hitrosti prehoda ZU iz krvi v tkiva, prehoda skozi membrane ⇒ DIFUZIJA
 - Afiniteta učinkovine do komponent telesa ⇒ vezava na plazemske proteine (albumini, α -1 kislji glikoprotein), komponente tkiva

Metabolizem, presnova učinkovin M - Metabolism

Mesta metabolizma

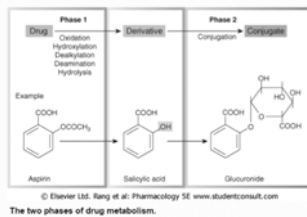
- Lumen in stena GIT
- Jetra
- Kri
- Vranica
- Ledvice
- Možgani
- Mišice
- Pljuča

Naloga metabolizma

- Obrambni mehanizem
- Farmakološka deaktivacija
- Odstraniti snovi iz organizma
- Povečanje hidrofilnosti, da se snovi lažje izločijo (ledvice)
- Predsistemski
- Sistemski

Metabolizem, presnova učinkovin M - Metabolism

2 fazi systemskega metabolizma



Izločanje, eliminacija E - Elimination

Poti izločanja

- Urin
- Žolč
- Feces
- Slina
- Pljuča
- Znoj
- Mleko

EXCRETION PATTERN		
PATHWAY OF EXCRETION	MECHANISM	EXAMPLES
Urine	Glomerular filtration, active tubular secretion, passive diffusion	Most drugs in free, ionizable form Salicylic acid, PAH, N-Methylglucosamine, PAH, Penicillin, Sulfadiazine, Sulfamonomethoxime, Sulfathiazole, Acetylsalicylic acid, Organic mercuric diuretics, Chlorbutolamide
Bile	Active transport, passive diffusion, pinocytosis	Quaternary ammonium compounds, Bryonia, Quinine, Digoxin, Penicillin, Streptomycin, Tetracyclines
Intestines	Passive diffusion and unregulated biliary secretion	Ionic organic acids, Doxycycline
Saliva	Passive diffusion and active transport	Penicillin, Tetracyclines and many other drugs, Thiocaine, Desoxycholine, Ethanol, Ether
Lung	Passive diffusion	Camphor, Gaseous, Ethereal oils, Ammonium chloride, Salts
Sweat	Passive diffusion	Weak organic acids and bases, Thiocaine
Milk	Passive diffusion and active transport	Primarily weak organic bases, Less weak acids, Thyrostatics, Anesthetics, Anticoagulants, Erythromycin and other antibiotics

Farmakopeja



- Farmacija je povsod po svetu eno od zakonsko najbolj urejenih področij
- Države uveljavljajo stroge predpise, ki prek farmacevtskih zakonikov zagotavljajo VARNOST, UČINKOVITOST, KAKOVOST zdravil
- Osnovni zakonik je FARMAKOPEJA
- Pri nas veljavna Evropska farmakopeja, 7 izdaja - uradna okrajšava: **Ph. Eur. 7th Ed.**
- 6. izdaja – 16. 7. 2007, veljavna od 1.1.2008
- 1.1.2011 – 7. izdaja



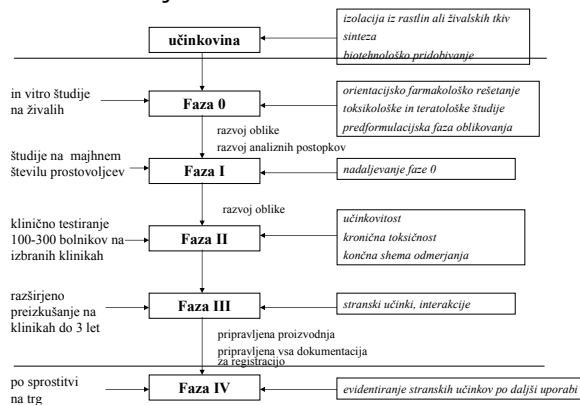
Kaj je Farmakopeja?

- Sestavljena iz posameznih monografij
- Sestavljena iz dveh delov: splošni del in posebni del (monografije zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi)
- Zbirka strokovnih predpisov
 - o izdelavi farmacevtskih oblik, lahko tudi učinkovin, cepiv, radiofarmacevtskih pripravkov, ...
 - o preskušanju istovetnosti, čistote in kakovosti zdravil oz substanc, iz katerih so zdravila
 - o shranjevanju in označevanju učinkovin ali farmacevtskih oblik, radiofarmacevtskih pripravkov, ...

Zgradba monografije

- Naslov
- Relativna atomska, molekulska masa
- CAS številka – Chemical abstracts service
- Definicija
- Izdelava
- Lastnosti
- Identifikacija / Istovetnost
- Preskušanje
- Shranjevanje
- Označevanje
- Opozorila
- Nečistote
- FRC-razdelek
- Referenčni standardi

Faze razvoja zdravila



Fizikalnokemične lastnosti učinkovine in njihova povezava z *in vivo* parametri

lastnosti učinkovine

in vivo aspekti

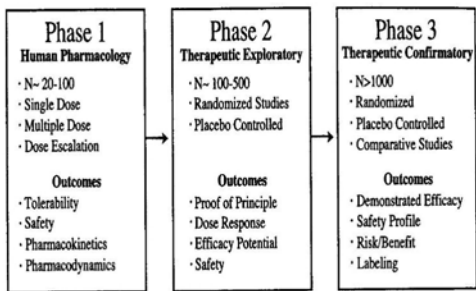
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • kemična zgradba • ionizacija, PK, topnost • stabilnost • polimorfizem • velikost delcev • čistost učinkovine | <ul style="list-style-type: none"> * z zgradbo povezan metabolizem * <i>in vivo</i> razgradnja * biološka uporabnost hidrata * biološka uporabnost polimorfov * hitrost/obseg absorpcije * toksičnost |
|---|---|

Faze razvoja zdravila

Non-Clinical Safety Studies for Marketing Approval

- Single Dose Toxicity
- Multiple Dose Toxicity
- Reproduction Toxicity
- Genotoxicity
- Local Tolerance
- Carcinogenic Potential
- Safety Pharmacology
- Pharmacokinetic Studies

Faze kliničnega testiranja zdravila



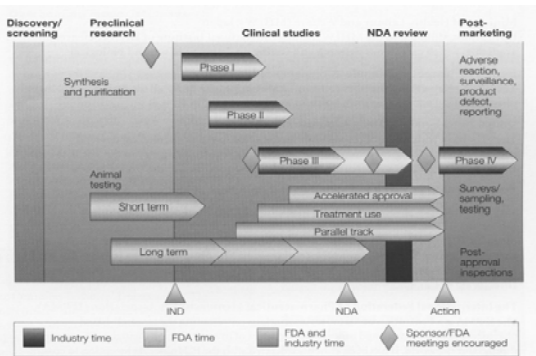
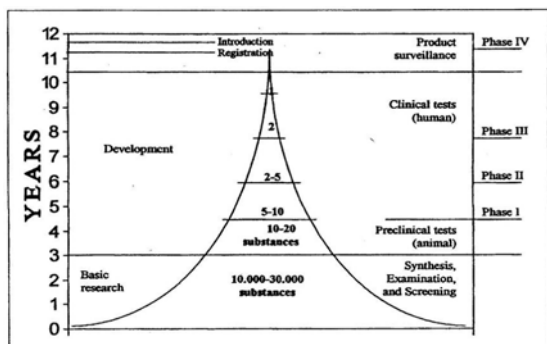
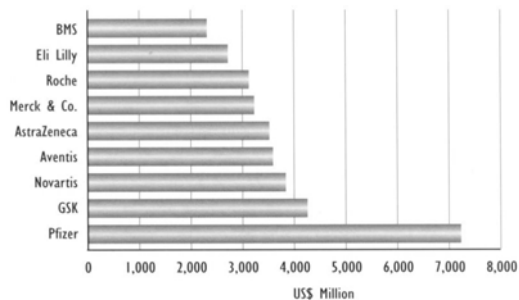


Figure 1 | The approval process.

Potek razvoja zdravila

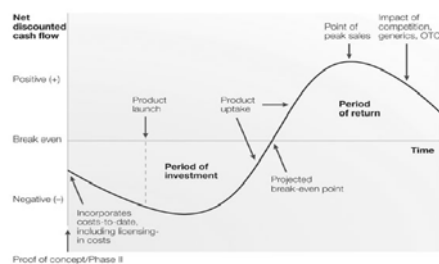


Sredstva za R&D v velikih farmacevtskih družbah



Vir: letna poročila družb (2003)

Hipotetični tok financ za farmacevtske izdelke



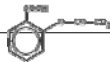
Nature Reviews | Drug Discovery

ASPIRIN - 100 let Primer razvoja učinkovine in oblike



Acetilsalicilno kislino je leta 1897 prvič v kemično čisti in obstojni obliki izdelal mlad kemik podjetja Bayer dr. Felix Hoffmann s svojo skupino. Dve leti pozneje je bila acetilsalicilna kislina že na nemškem trgu pod zaščitenim imenom ASPIRIN®.

Acetilsalicilna kislina sodi že več kot sto deset let med pomembne zdravilne učinkovine, katere so odkrili postopno, po dolgoletni uporabi.



Kako deluje acetilsalicilna kislina ASPIRIN



- lajša blage in srednje bolečine
- znižuje zvišano telesno temperaturo
- zavira vnetje (le veliki odmerki)
- preprečuje strjevanje krvi (1971)
- preprečuje raka na debelem črevesju (1988)



The three careers of ASPIRIN®

1879

The birth of acetylsalicylic acid (ASA)

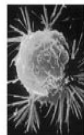


1971

First prove of new properties of ASA
Start of the Second Career of Aspirin



1988
ASA - an effective prophylactic
against colonic cancer





Na trgu je danes v različnih odmerkih
in različnih vrstah tablet