

Informace o léčivech (SÚKL, ČL, EMA)
Výpočty ve farmakologii
Farmakokinetické kazuistiky

Petra Amchová

Informační zdroje

PIL a SPC

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

SÚKL

- databáze léčiv on-line, PIL i SPC <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- mobilní aplikace **Databáze léčiv** <https://mediately.co/cz/drugs>
- informace o ukončení výroby, výpadcích, závadách v jakosti a stahování LP...
- zvláštní web pro laickou veřejnost www.olecich.cz

Český lékopis

AISLP = automatizovaný inf. systém léčivých přípravků

Brevíře – souhrny registrovaných LP



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**

ČESKÝ
LÉKOPIS
2017



ELEKTRONICKÁ VERZE

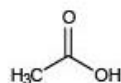
- G. R = CO-CH₃: 2-[(2-acetamido-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-acetát,
H. R = CO-C₆H₅: 2-[(2-acetamido-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-benzoát.

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. Misitelná 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 zředěným 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 látky. 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 jodidu draselného R (100 g/l). Titruje se thiosíranem sod-

12 ml roztoku (A) vyhovuje zkoušce A. K přípravě porovnávacího roztoku se použije základní roztok olova (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 hydroxidů sodného 1 mol/l VS odpovídá 60,1 mg C₂H₄O₂.

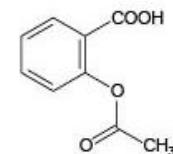
SKLADOVÁNÍ

Ve vzduchotěsných obalech.

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM

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. Infračervená absorpční spektrofotometrie (2.2.24).

M U N I
M E D

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

MUNI
MED

Výpočty ve farmakologii

Příklady na výpočet koncentrace roztoků

1. Kolik g síranu hořečnatého bude potřeba k přípravě 1 litru 20% roztoku k přípravě pacienta před instrumentálním vyšetřením střev?
2. Jaké množství čisté kyseliny borité je potřeba pro přípravu 500g 5% roztoku?
3. Jaká je koncentrace mátového oleje, když se rozpustí 4 g oleje v 96 g lihu?

1. Kolik g síranu hořečnatého bude potřeba k přípravě 1 litru 20% roztoku k přípravě pacienta před instrumentálním vyšetřením střev?

1 litr přípravku = 1 litr vodného roztoku = 1000 g
hm. koncentrace 20 % = 20 g léčiva ve 100 g přípravku

20 g léčiva	...	100 g roztoku
x g léčiva	...	1000 g roztoku

$$\frac{x}{20} = \frac{1000}{100}$$

$$x = 200 \text{ g}$$

Lékař předepíše 200 g MgSO_4 k přípravě 1 litru požadovaného roztoku.

2. Jaké množství čisté kyseliny borité je potřeba pro přípravu 500 g 5% roztoku?

5% roztok je 5g látky ve 100g roztoku, tedy:

5 g 100 g

x g 500 g

$$x = (5 \times 500) : 100 = \mathbf{25 \text{ g}}$$

3. Jaká je koncentrace mátového oleje, když se rozpustí 4 g oleje v 96 g lihu?

Při rozpuštění 4g oleje v 96 g lihu vznikne 100g roztoku.

Vypočítáme tedy koncentraci:

$$4 \text{ g} / 100 \text{ g} = \mathbf{4\% \text{ mátový olej}}$$

Směšovací rovnice, křížové pravidlo

4. Kolik vody a kolik 30% kyseliny sírové bude třeba na přípravu 500 g 10% roztoku?

5. Kolik vody a kolik 50% kyseliny sírové bude třeba na přípravu 500 g 20% roztoku?

4. Kolik vody a kolik 30% kyseliny sírové bude třeba na přípravu 500 g 10% roztoku?

Směšovací rovnice

$$c_1 V_1 + c_2 V_2 = c_3 V_3$$

$$0 \cdot V_1 + 0,3 \cdot V_2 = 0,1 \cdot 500$$

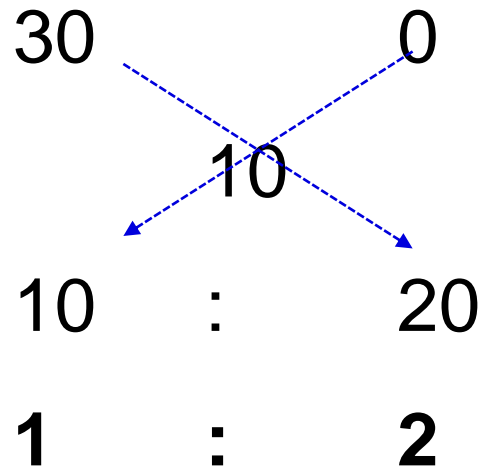
$$V_2 = 50 / 0,3$$

$$V_2 = \mathbf{166,7 \text{ 30\% H}_2\text{SO}_4}$$

$$V_1 = V_3 - V_2 = 500 - 166,7 = \mathbf{333,3 \text{ H}_2\text{O}}$$

4. Kolik vody a kolik 30% kyseliny sírové bude třeba na přípravu 500 g 10% roztoku?

křížové pravidlo



$$500 : 3 = 166,7 \rightarrow 166,7 \text{ 30\% H}_2\text{SO}_4 + 333,3 \text{ H}_2\text{O}$$

5. Kolik vody a kolik 50% kyseliny sírové bude třeba na přípravu 500 g 20% roztoku?

$$\begin{array}{ccc} 50 & & 0 \\ & \swarrow \quad \searrow & \\ & 20 & \\ 20 & : & 30 \\ 2 & : & 3 \end{array}$$

$$500 : 5 = 100 \rightarrow 200 \text{ g } 50\% \text{ H}_2\text{SO}_4 + 300 \text{ g H}_2\text{O}$$

Výpočty při dávkování léčiv

6. Jaký objem roztoku chemoterapeutika enrofloxacinu je potřeba aplikovat potkanovi o hmotnosti 300 g, máme-li k dispozici 5% roztok a aplikujeme 10 mg/kg?

7. Dávka atropinu v kardiologických indikacích je 0,02 mg/kg. Jaký bude objem aplikovaného roztoku o koncentraci 0,1 % pro pacienta o hmotnosti 86 kg?

6. Jaký objem roztoku chemoterapeutika enrofloxacinu je potřeba aplikovat potkanovi o hmotnosti 300 g, máme-li k dispozici 5% roztok a aplikujeme 10 mg/kg?

Zjistit celkovou dávku enrofloxacinu potkanovi:

$$300 \text{ g} = 0,3 \text{ kg}$$

$$10 \text{ mg} \dots\dots\dots 1 \text{ kg}$$

$$\underline{x \text{ mg} \dots\dots\dots 0,3 \text{ kg}}$$

$$x = \mathbf{3 \text{ mg} = 0,003 \text{ g}}$$

Zjistit kolik 5% roztoku musíme podat:

$$5\% \rightarrow 5 \text{ g} \dots\dots\dots 100 \text{ ml}$$

$$\underline{0,003 \text{ g} \dots\dots\dots x \text{ ml}}$$

$$x = \mathbf{0,06 \text{ ml}}$$

**7. Dávka atropinu v kardiologických indikacích je 0,02 mg/kg.
Jaký bude objem aplikovaného roztoku o koncentraci 0,1 % pro
pacienta o hmotnosti 86 kg?**

0,1 % = 0,1 g léčiva ve 100 g roztoku

Dávka pro pacienta: 0,02 mg = 0,00002 g

$$d_A = 0,00002 \times 86 = 0,00172 \text{ g}$$

1 litr vodného roztoku = 1000 g

0,1 g léčiva.....100 g roztoku

0,00172 g léčiva...x g roztoku

$$\frac{0,00172}{0,1} = \frac{x}{100}$$

$$x = 1,72 \text{ g} = 1,72 \text{ ml}$$

M U N I
M E D

Kazuistika

Kazuistika

- Pacientka K.R., 54 let, s 10 letou historií **depresivně anxiózní poruchy**, na medikaci **paroxetin 20 mg/den**. Po několika letech se zdá, že terapie ztrácí na účinnosti, po několika neúspěšných pokusech o změnu medikace s relapsem je pacientka nastavena zpět na paroxetin, dávka zvýšena na **30 mg/den**. Pacientka je spokojená, udává „projasnění“ nálady.

- Po cca 2 měsících terapie, po respirační infekci (bylo podáváno antitusikum s **dextrometorfanem**) pacientka prodělává **těžký migrenózní záchvat**, dostala injekci **sumatriptanu, 0,5 ml, s.c.**
- Po 24 hodinách se vyvíjí dyskineze několikrát během dne s třesem, bušením srdce. Pacientka je zmatená, neví který den v týdnu je, zaměňuje jména synů.

M U N I
M E D

Farmakokinetické interakce

Léčivo	Potravina / tekutina	Léčivo	Princip / efekt	FK děj
tetracykliny	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺ , Fe ²⁺ , Fe ³⁺ ze stravy či nápojů	antacida	Tvorba chelátových komplexů / ↓absorpce tetracyklinů	Absorpce
bisoprolol		metoklopramid	Prokinetický efekt / ↓ absorpce bisoprololu	Absorpce
cyklosporin A	třezalka tečkovaná	fenytoin	Indukce CYP / ↓ plazm. konc. cyklosporinu = selhání léčby	Metabolismus
midazolam	grapefruitový juice	klaritromycin	Inhibice CYP / ↑plazm. konc. midazolamu = ↑útlum	Metabolismus
klopidogrel		omeprazol	Inhibice CYP / snížení metabolismu klopidogrelu (proléčivo) = selhání léčby	Metabolismus
warfarin		meloxikam	Vytěsnění z vazby na plazm. bílkoviny = ↑účinku warfarinu	Distribuce
kotrimoxazol	Kyselé potraviny	ibuprofen	↓pH moči/precipitace kotrimoxazolu = krystalurie	Exkrece