

**M U N I**

**FARMAKOGNOZIE P2**

# Farmakognosie

Přírodní léčiva a suroviny pro jejich přípravu.

Fytofarmaka, fytoterapie. Od rostlin k fytofarmakům.

Typy přírodních léčiv, požadavky na jejich kvalitu.

Požadavky na registraci.

# PŘÍRODNÍ LÉČIVA

## Léčiva původu rostlinného

- Čerstvé rostliny nebo jejich části (*Myrtilli fructus recens*, *Chelidonii radix et herba recens*)
- Sušené rostliny nebo jejich části = drogy
- Izoláty z rostlin nebo drog (strukturou definované látky)

## Léčiva původu živočišného (převážně izoláty)

## Léčiva získaná z mořských organismů (*Plexaura homomala* - prostaglandiny)

## Léčiva získaná biotechnologickými postupy (enzymy, hormony, cytokiny, monoklonální protilátky, inhibitory tyrosinkináz, inhibitory proteazomu aj.)

# PŘÍRODNÍ LÉČIVA

- chemicky jednotné látky (atropin, VLB, taxol ...)
- chemicky nejednotné (drogy, silice, pryskyřice, oleje ...)

Rychlý účinek  
Exaktní dávkování  
Standardnost

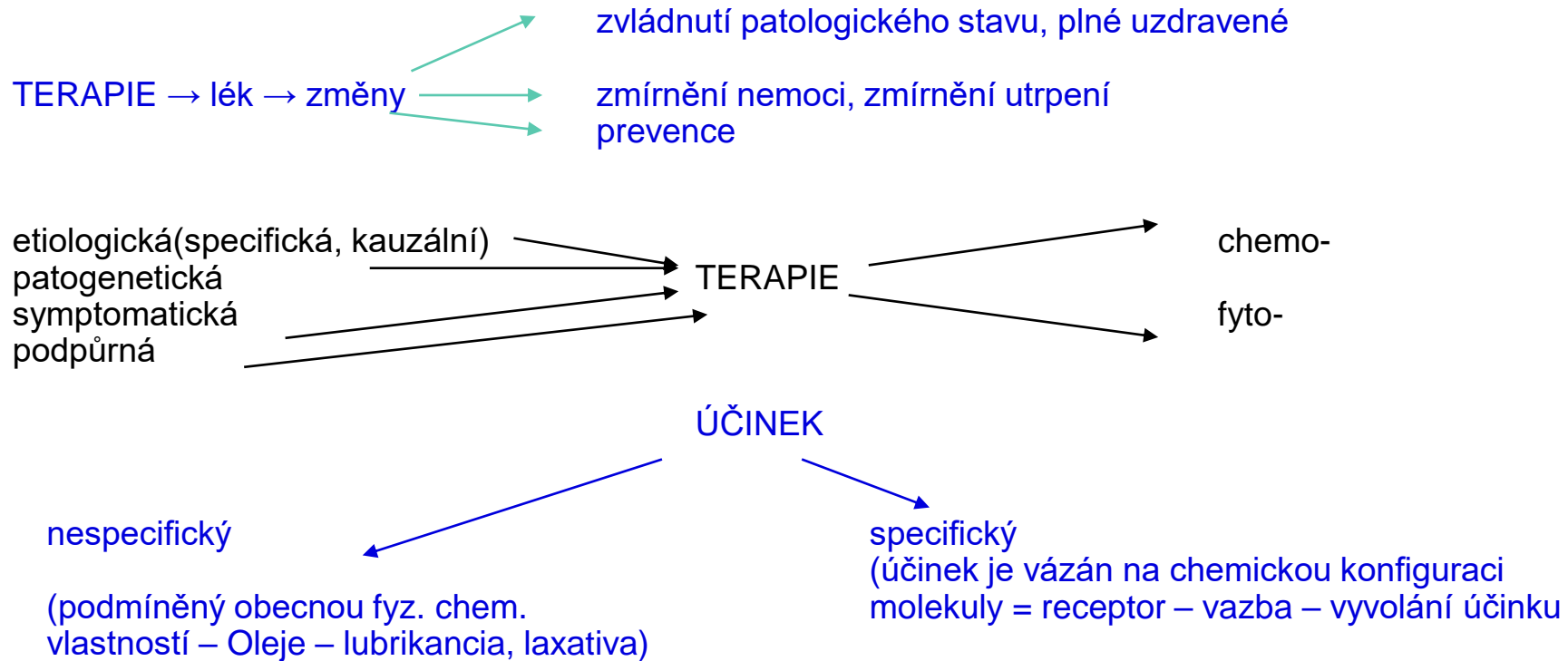
Příznivější účinek než látky čisté (synergismus)  
Příprava čisté látky neekonomická, technologicky náročná  
Pomalou nastupující a prodloužený účinek  
Nejsou známé obsahové látky

**Klíčový význam pro kvalitu přípravku má technologický postup**

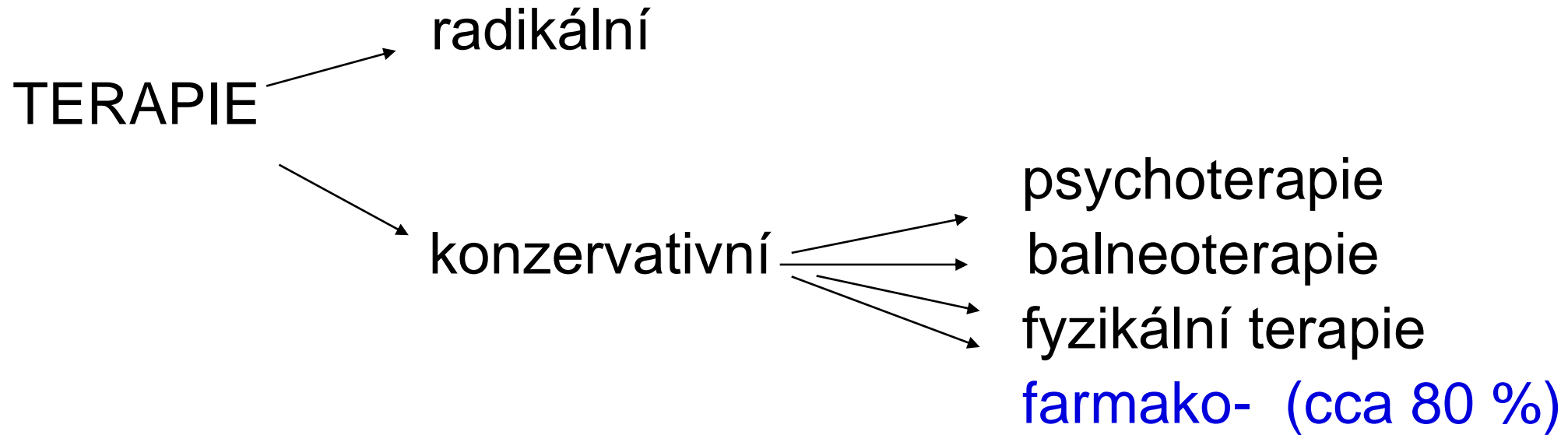
**Valerianae radix**    voda = hydrofilní látky bez sedativního účinku  
                              chloroform = sedativní valepotriáty

**Farmaceutický a medicínský výzkum usilovně lpí na tom, aby byla známá biologicky aktivní obsahová látka a dala se v hotovém přípravku kvantifikovat.**

# TERAPIE – ÚČINEK

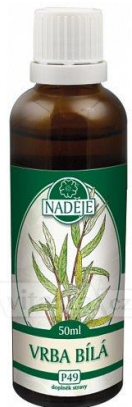


# Terapie



fyto

chemo



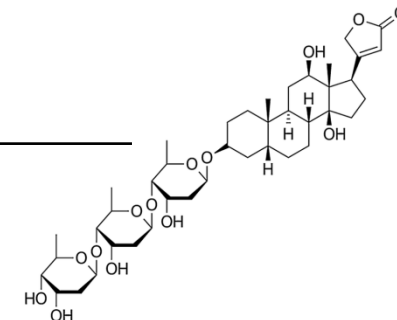
# FYTOFARMAKA

Neexistuje zákonem definovaná definice pro fytofarmaka

- Léciva výhradně nebo převážně sestávající z rostlin, rostlinných částí, obsahových látek rostlin (drogy s neorganizovanou strukturou jako pryskyřice či éterické oleje) pokud tyto nejsou uvedeny v homeopatických a anthroposofických skupinách látek.
- Léciva rostlinného původu včetně izolátů (chemických individuů) z rostlin, definovaných strukturou.



Rostlinná léčiva nejsou ani všemocná, ani neškodná!!



MUNI

# FYTOFARMAKA, FYTOTERAPIE

SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

EMA – Evropská léková agentura

FDA – Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv )

Fytofarmaka - léčiva výhradně nebo převážně sestávající z rostlin, rostlinných částí a obsahových látek rostlin

1. Účinek ověřený
2. Důkaz o účinku chybí

WHO – fytofarmaka se neřadí k esenciálním léčivům  
sortiment v jednotlivých zemích různý

FYTOTERAPIE – součást terapie jako takové. Fytoterapie je *de facto* chemoterapie látkami biosyntetizovanými rostlinami. Fytofarmaka mají velkou terapeutickou šíři – indikace podle oficiální medicíny.



# PŘÍRODNÍ LÉČIVA A SUROVINY PRO JEJICH PŘÍPRAVU

- LÉČIVÁ ROSTLINA – taková rostlina, které se používá buď celé nebo jejích různých částí v různých formách buď přímo k léčení chorob, nebo jako suroviny k přípravě léčiv. Výjimečně se v terapii používají léčivé rostliny, jejich části nebo produkty čerstvé.
- DROGA – sušená, případně jinak konzervovaná, upravená nebo neupravená rostlina (živočich), nebo její orgán nebo část, případně produkt, sloužící k výrobě léčiv nebo technicky důležitých látek, anebo přímo používaných k léčivým, technickým, nebo jiným účelům.



- PARTES USUALES – sbírané a používané části rostlin, ve kterých je biologicky aktivní látka v nejvyšším množství

# NÁZVOSLOVÍ DROG

Názvosloví drog obvykle binomické (podobně jako botanické názvosloví)

- Prvé slovo vyjadřuje **rod**, ke kterému matečná rostlina patří (*Malvae folium*, *Strychni semen*, *Stramonii folium*).
  - velké začáteční písmeno, uvádí se v genitivu
- Druhé slovo vyjadřuje **název orgánu** (*Betulae folium*, *Ononidis radix*)
  - malé začáteční písmeno, uvádí se v singuláru
- Matečná rostlina je upřesněna až v definici drogy (*Malva silvestris* L.)
- Názvy silic, olejů a škrobů se tvoří uvedeným způsobem: *Anisi etheroleum* – anýzová silice; *Olivae oleum* – olivový olej; *Solani amyllum* – bramborový škrob
- Výjimky:
  - Název tvořen jedním slovem: *Lupulinum*, *Lycopodium*
  - Tradiční název, není v souladu s názvem rostliny: *Liquiritiae radix* – lékořičový kořen
- Dřívější označení mají balzámy: *Balsamum peruvianum* – peruánský balzám

# ROZDĚLENÍ DROG

## PODLE PŮVODU

- rostlinné (vegetabilní)
- živočišné (animální)

## PODLE STRUKTURY

- **drogy se strukturou organizovanou**

většina drog rostlinného a částečně živočišného původu, vykazující stavbu buněčnou – jedna buňka až soubor pletiv v konstantním sledu: *Lupulinum*, *Lichen islandicus*, *Belladonnae radix*

- **drogy amorfní**

různé rostlinné a živočišné, bez stavby buněčné. Tvoří se jako produkty fyziologické: *Resina mastix (Pistacia lentiscus L.)*

produkty patologické: *Balsamum peruvianum*

produkty získané ze surovin destilací (*Menthae etheroleum*), tavením (*Adeps suillus*), lisováním (*Olivae oleum*), extrakcí (*Chrysarobinum*), zahuštěním (*Liquiritiae succus*)

## PODLE ZPŮSOBU POUŽITÍ

- drogy léčivé (k přípravě léčivých přípravků nebo k izolaci účinných látek)
- drogy užitkové (výroba barev, koželužství, potravinářství, kosmetika)

# ROZDROBNĚNÍ DROG

- jako *celé* se označují rostlinné drogy, jejichž velikost nebyla zmenšena a jsou přítomné v podobě, v jaké byly sklizeny (šípek)
- jako *rozlámané* se označují rostlinné drogy, jejichž velikost byla po sklizni zmenšena pro snadnější zacházení s nimi (chininovníková kůra)
- jako *rozdrobněné* se označují rostlinné drogy, jejichž křehčí části se v průběhu sušení, balení nebo přepravy rozdrobily (rulíkový list)
- jako *řezané* se označují rostlinné drogy, jejichž velikost byla zmenšena jiným způsobem než práškováním
- práškováním se zmenšuje velikost částic rostlinných drog na stupeň, ve kterém již nelze použít makroskopický popis

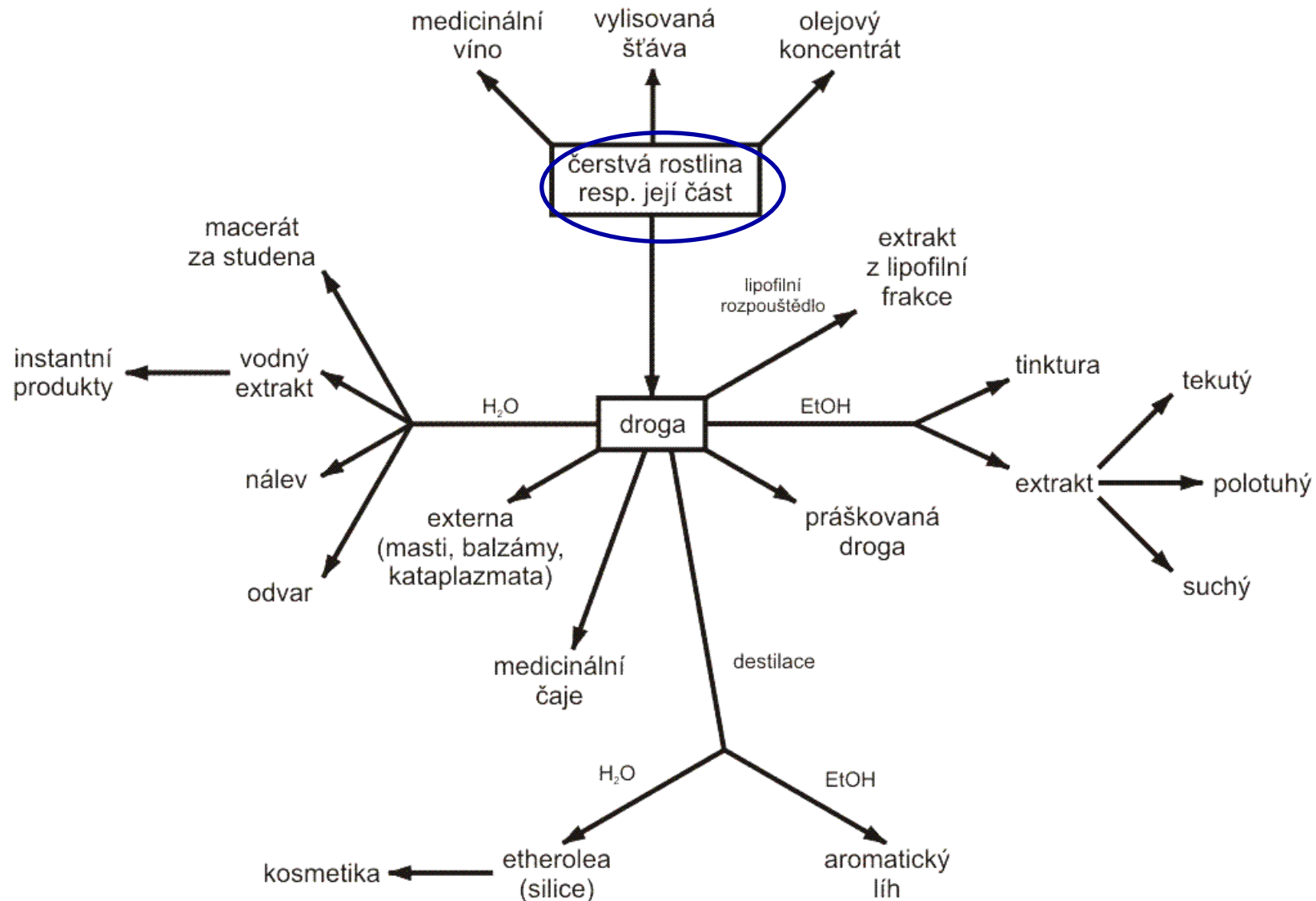
# OBSAHOVÉ LÁTKY

- **Látky účinné**, aktivní principy, látky hlavní
- **Koefektory**, ovlivňující látky hlavní
- **Dietetika** (cukry, tuky, proteiny)
- **Látky pomocné** (škroby, gummy)
- **Látky doprovodné** (lignin, barviva, Ca oxalát)
- **Látky balastní** (vláknina)

Zjednodušeně –  
účinek dvou látek  
může být:

- **Aditivní**
- **Antagonistický**
- **Synergický**

# Zpracování čerstvých rostlin, jejich částí a drog



# PŘÍPRAVKY Z ČERSTVÝCH ROSTLIN NEBO JEJICH ORGÁNŮ

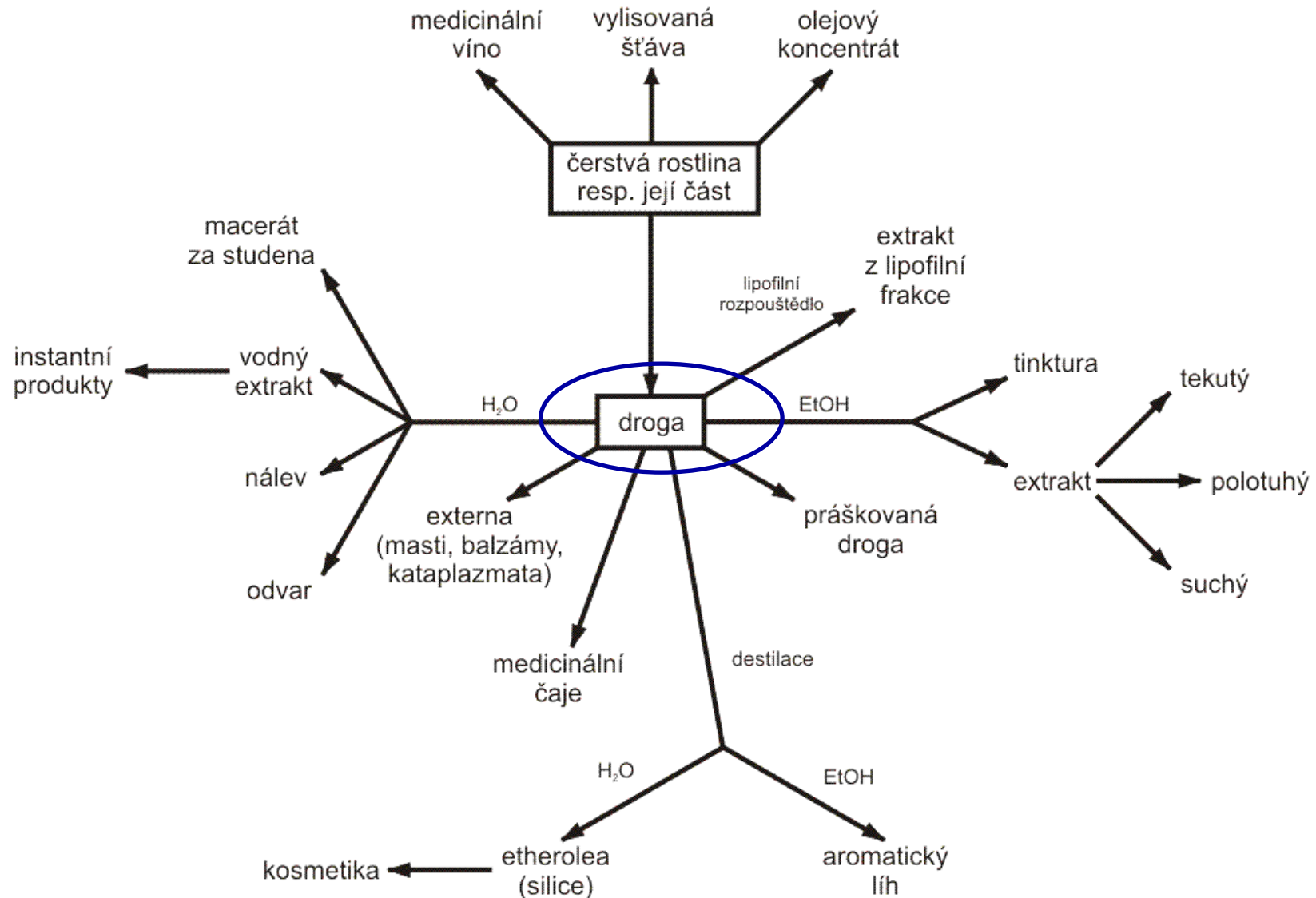
## ROSTLINNÉ ŠŤÁVY

- macerace vodou, lisování, pasterizace, uperizace
- obsahují hydrofilní látky (cukry, vitaminy, aminokyseliny, organické kyseliny)
- neobsahují silně účinné látky
- volný prodej, samoléčení

## ROSTLINNÉ MASTNÉ OLEJE

- lisování z plodů nebo semen
- obsahují vitamíny, mastné kyseliny, minerální látky
- kosmetika

# Zpracování čerstvých rostlin, jejich částí a drog





# VODNÍ VÝTAŽKY

Droga(y) : voda = 1:3; 1:5; 1:10

odvar      *Decoctum (ligna, radices, semina, fructi)*

30 min. při 90 °C (vodní lázeň)

pozvolna zahřívát, var 10 – 15 minut, dalších 15 minut extrakce

nálev      *Infusum* (vyluhování při teplotě klesající od teploty varu až po obyčejnou teplotu)

macerát   *Maceratum* (máčení drogy v kapalině, aby se vyloužily rozpustné složky a získal se výluh), 12 hodin

SLIZOVÉ DROGY – přelít určeným množstvím vody cca 20 °C, 30 min. macerace, dekantace

# INSTANTNÍ PRODUKTY

Extracta aquosa sicca = granule (lyofilizace) – suché

Extracta aquosa spissa seu fluida = pasty - husté

Přídavky – lipofilní látky (silice)

Nejčastěji přípravky na onemocnění GIT

# SPECIES – ČAJE

*Plantae medicinales ad potionem aquosam* - rostlinné drogy určené k přípravě čajů

1. Remedium basis
  2. Remedium adjuvans
  3. Remedium corrigens
- maximálně 4 až 6 drog

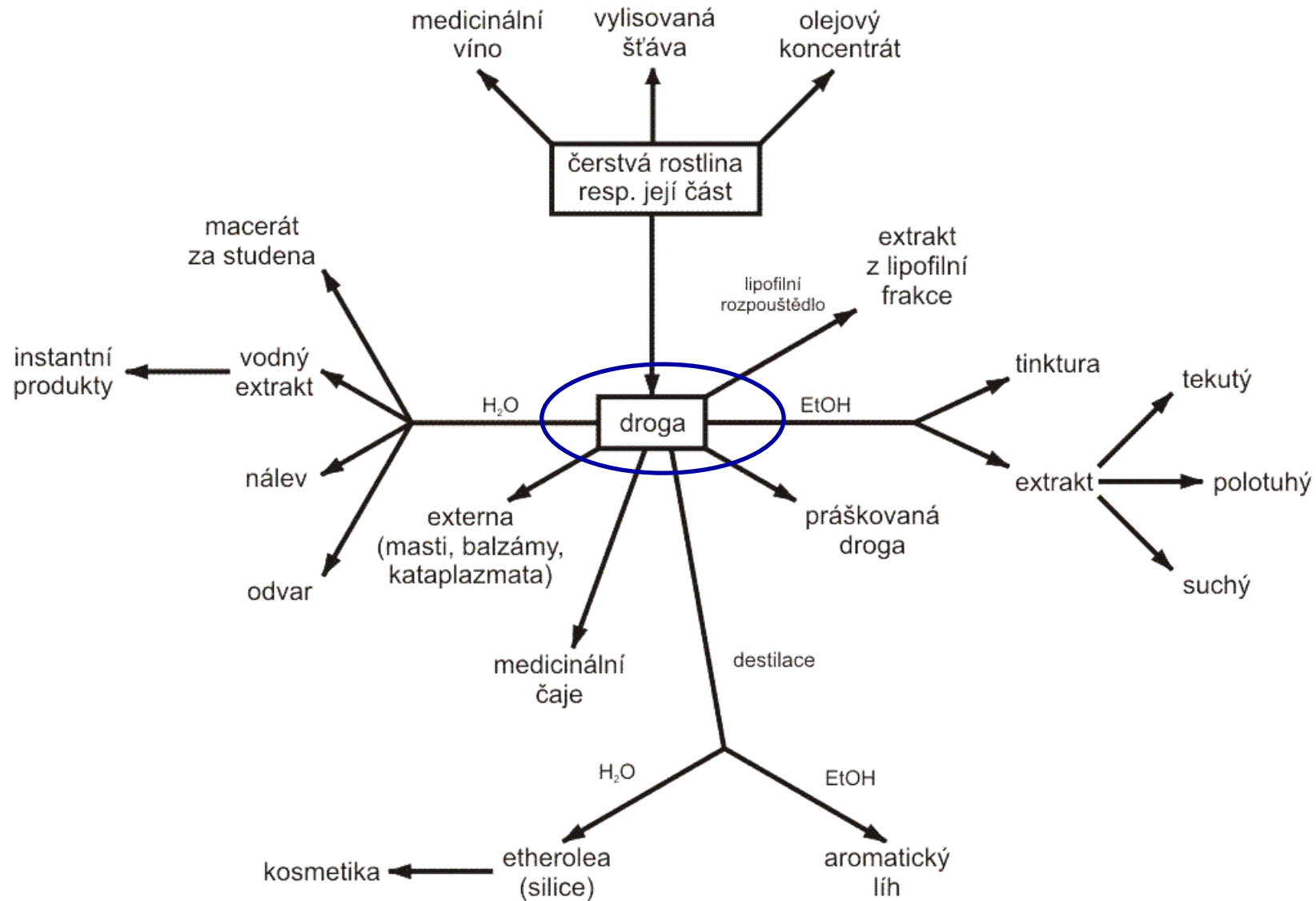
Účinek dán kvalitativními parametry drogy (kvantifikovaná účinná látka) a dodržením předepsaných podmínek přípravy a použití.

Drogy pro čajové směsi

1. Jen na Rp
2. Bez Rp
3. V síti prodejen (bez indikace)
4. Nesmí se používat

1-4: Kvalitativní kritéria podle ČL

# Zpracování čerstvých rostlin, jejich částí a drog



# ALKOHOLICKÉ VÝTAŽKY

EXTRAKT - výtažek z drogy (macerát, perkolát) s víceméně odstraněným extrahovadlem.

Jsou to přípravky:

- **Tekuté** (tekuté extrakty a tinktury)

*Tinctura* - droga : EtOH = 1:5; 1:10 - filtrace

*Extractum fluidum* (jeden objemový díl odpovídá jednomu hmotnostnímu dílu drogy) - filtrace

- **Polotuhé** (husté extrakty) *Extractum spissum* (obsahují 15 – 25 % zbytkových rozpouštědel).

- **Pevné** (suché extrakty) - *Extractum siccum*

(s max. obsahem 5 % zbytkových rozpouštědel).

# TYPY EXTRAKTŮ

**Standardizované extrakty** – jsou upraveny na definovaný obsah jedné nebo více složek se známým terapeutickým účinkem; standardizace je dosaženo úpravou extraktu inertní látkou nebo smícháním extraktů různých šarží (*Ipecacuanhae extractum fluidum normatum*)

**Kvantifikované extrakty** – se upraví na obsah jednoho nebo více aktivních markerů, jehož obsah je limitován v určitém specifikovaném rozmezí a kontrolován. (*Ginkgo extractum siccum raffinatum et quantificatum*)

**Ostatní extrakty** – jsou definovány zejména výrobním postupem a svými vlastnostmi.

# Typy extraktů (podle Evropského lékopisu)

## – Standardizované

- Definovaný obsah markerů.
- Markery se jednoznačně podílejí na účinku.  
Skupiny látek nebo jednotlivé látky.
- Použití inertního materiálu ke ředění a úpravě koncentrace.
- Garance obsahu a účinku.

## – Kvantifikované

- Definovaný obsah markerů.
- Možnost příspěvku markeru k účinnosti extraktu.
- Nepřidávají se inertní látky, ale míchají se šarže s různým obsahem.

## – Ostatní

- Definovány výrobním postupem a analytickými markery.
- Nejsou známy aktivní látky.
- Důkaz účinnosti se vztahuje na celek.

# ***Proč extrahovat a standardizovat?***

- Obsah účinných látek v nízké koncentraci.
- Obsah účinných látek různorodý.
- Přítomnost nežádoucích látek.
- Droga nemá vhodné organoleptické vlastnosti.
- Množství drogy pro přípravu aplikační formy příliš velké.
- Spolupráce pacienta lepší.



# Metody standardizace

## Analytické metody pro stanovení markerů a standardizace

### – *Skupinové stanovení látek*

Celkové fenoly, celkové flavonoidy, celkové alkaloidy...

Množství těkavých látek (stanovení silice)

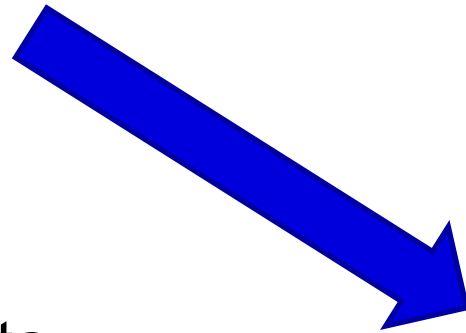
Obvyklé použití barevné reakce

Jednoduché, rychlé, levné

Možnost falešně pozitivních výsledků, možnost falzifikace

## Požadavky na marker:

- 1) Biologická aktivita
- 2) Dostatečné množství
- 3) Fyzikální a chemická stabilita



## Kombinace analytické techniky a biologické aktivity

### *Jednotlivé látky jako markery*

- HPLC-DAD, HPLC-MS, GC-MS
- Stanovení jednotlivé nebo více látek
- Přesné, technicky více náročné, falsifikace komplikovanější

# LÉČEBNÝ ÚČINEK JE OVLIVNĚN

- druhem drogy a obsahem účinných látek
- zpracováním drog ve finální přípravek
- změnami účinných látek v GIT
- specificitou účinných látek
- kinetikou účinných látek
- dávkováním a tolerancí
- kumulací účinných látek v organismu
- synergismem nebo antagonismem
- stavem pacienta

# POŽADAVKY NA REGISTRACI FYTOFARMAK – LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKU

## REGISTRACE V ČESKÉ REPUBLICE – STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

- Léčivé přípravky procházejí před svým uvedením na trh registračním řízením, v jehož rámci je hodnocena jakost, bezpečnost a účinnost přípravku ve vymezených léčebných či preventivních indikacích
- Účinnost je nutno doložit příslušnými klinickými studiem
- Na obalu a v příbalové informaci léčivého přípravku, kterému byla v rámci registračního řízení udělena registrace, musí být podle právních předpisů uvedeno tzv. **registrační číslo**
- Národní registrace
- Centralizovaná registrace - EMA



# ŽÁDOST O ZÁPIS DO REGISTRU HVLP

## 1. Základní údaje

název přípravku

léková forma

jméno a adresa výrobce, žadatele,

subjektu zodp. za marketing v ČR

datum, podpis žadatele

## 2. Základní charakteristika

složení (českými, latinskými, INN názvy)

farmakologické údaje (indikace,

kontraindikace, dávkování, zvl.

údaje-těhotenství, kojení.....

farmaceutické údaje (popis přípravku,

druh obalu, velikost balení,

expirace, uchovávání

## 3. Farmaceuticko-technologická dokumentace

kvantitativní složení přípravku

popis výroby

specifikace drog podle ČL nebo ON

stanovení reziduí pesticidů

## 4. Kontrola konečného přípravku

zkoušky a postupy pro fys.-chem. metody účinných a pomocných látek)

podle ČL nebo jiné

mikrobiální zkoušky

biologické zkoušky

# ŽÁDOST O ZÁPIS DO REGISTRU HVLP

## 5. STABILITNÍ STUDIE

Způsob

Možné rozkladné produkty

Výsledky za různých podmínek uchovávání a skladování

## 6. TOXIKOLOGICKÁ A FARMAKOLOGICKÁ DOKUMENTACE

## 7. KLINICKÁ DOKUMENTACE

## 8. POTVRZENÍ O REGISTRACI

## 9. CERTIFIKÁT VÝROBCE O GMP

## 10. MISCELANEA

Originální balení včetně příbalového letáku

Vzorky (včetně standardů) pro 3 kompletní analýzy

# DOPLŇKY STRAVY



- **Doplňky stravy jsou potraviny**, které se od potravin pro běžnou spotřebu odlišují vysokým obsahem vitaminů, minerálních látek nebo jiných látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, a které byly vyrobeny za účelem **doplnění běžné stravy** spotřebitele **na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav**
- Mnohé doplňky stravy mnohdy mají podobné složení jako léčivé přípravky
- Doplňky stravy v ČR posuzuje a schvaluje Ministerstvo
- Posuzuje pouze jejich zdravotní nezávadnost, což znamená, že jejich dlouhodobé užívání by nemělo vést k poškození zdraví
- Účinky deklarované výrobcem nejsou nikým ověřovány, protože u doplňků stravy není posuzována jejich účinnost.
- Na obalu doplňku stravy musí být podle právních předpisů uvedeno označení „**doplňěk stravy**“.

# KLINICKÉ ZKOUŠKY FYTOFARMAK

Platí veškeré zásady klinické farmakologie

- U všech nových drog, drog s neznámými obsahovými látkami
- Rostlinný druh pro přípravu léčiv dosud neužívaný
- Známá droga dosud nepoužívaná jako léčivá
- Nové indikace známých fytofarmak
- Zahraniční drogy v ČR neregistrované

# KLINICKÉ ZKOUŠENÍ FYTOFARMAK

## Platí veškeré zásady klinické farmakologie

1. Definice onemocnění a příznaků
2. O co v klinické zkoušce půjde, v jakém časovém horizontu se uskuteční
3. Znat složení fytofarmaka, chemickou strukturu účinné látky, předpokládaný terapeutický účinek
4. Určit zda bude zkouška samostatná, s placebem či známým lékem
5. Určit placebo či porovnávací lék
6. Určit denní dávky, čas podání s ohledem na vliv, který může mít příjem potravy
7. Počet a výběr nemocných (ambulantní – hospitalizovaní / akutní – chroničtí
8. Typ studie (otevřená, jednoduše či dvojitě slepá)
9. Definice kritérií pro posouzení účinku (hodnota TK, hladina sérových lipoproteinů ....)
10. Způsob analýzy získaných výsledků, určení kritérií účinnosti
11. Vyloučení extrafarmakologických vlivů
12. Zaznamenat dobu nástupu a trvání účinků
13. Topické přípravky – dermatotropní aktivita