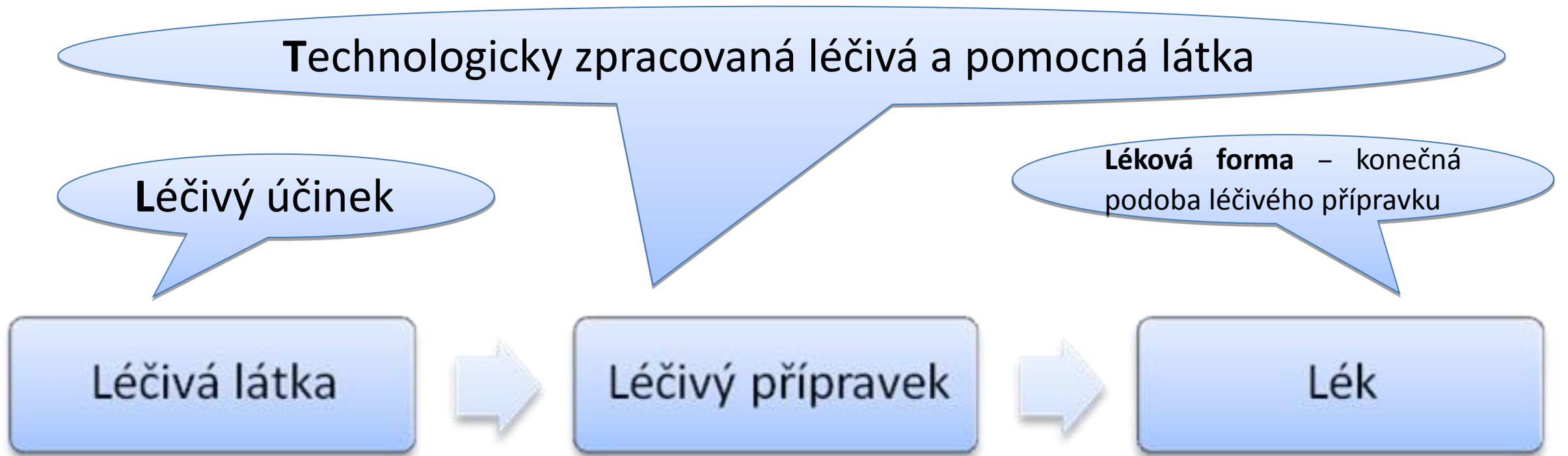




# Originální a generická léčiva – rub a líc jedné mince

Zoltán Paluch

Léčivo = léčivá látka = léčivý přípravek = lék



# Originál a generika, syntetická a biologická léčiva

**Délka** patentové ochrany trvá **20** let

- Léčivo s patentovou ochranou je originální léčivý **přípravek (originál)**.
- Po vypršení doby patentové ochrany již danou molekulu léčiva mohou vyrábět i jiní výrobci.
- Léčiva, která obsahují stejnou účinnou léčivou látku jako originál a jsou vyrobena jinými výrobci, označujeme jako **následnická léčiva** nebo **generická léčiva (generika)**.

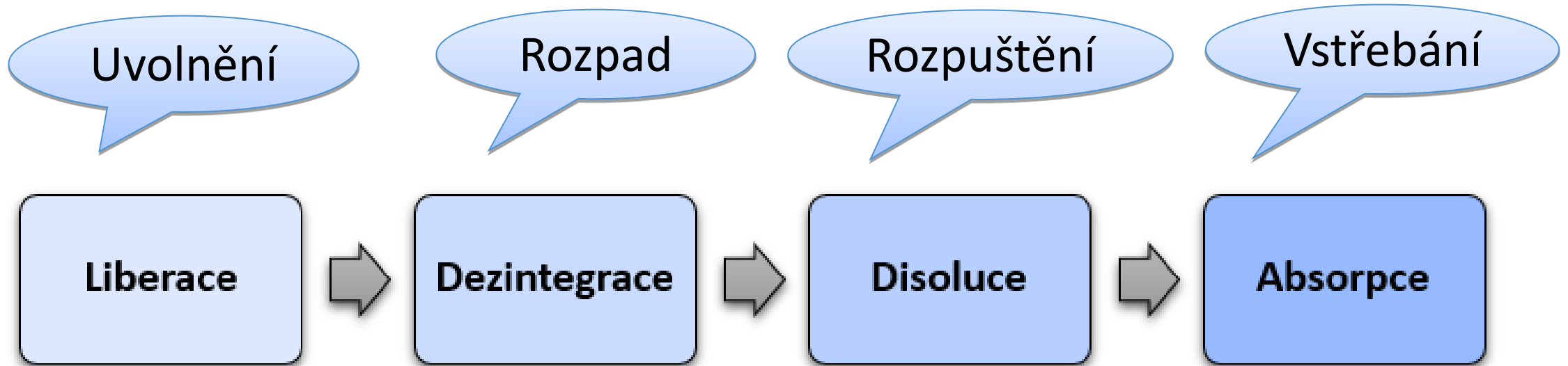
**Generika** - následnická léčiva syntetických LP

**Léčiva rozdělujeme na:**

- **syntetická** – léčiva klasická
- **biologická** – léčiva nové generace

**Biosimilars** - následnická léčiva biologických LP

# Léčivý přípravek charakterizuje:



**Modifikace rychlosti a místa uvolňování LL lze dosáhnout:**

- složením
- obalem
- technologií výroby

# Pomocné látky

- **Dle funkce v LF se dělí na:**
  - konstituitivní (nosné)
  - stabilizující
  - upravující smyslové vnímání
  - řídící biologickou dostupnost LL
  - technické

## **Protimikrobiální konzervační látky:**

- fenolické sloučeniny
- organické kyseliny a jejich soli
- estery kyseliny 4-hydroxybenzoové
- alkoholy
- organické sloučeniny rtuti
- kvartérní dusíkaté sloučeniny

# Pomocné látky: vehikula a pojiva

- **Anorganické prachy :**

- **mastek**- talcum
- **bentonit** - bentonitum
- **oxid zinečnatý** - zinci oxidum
- **oxid hořečnatý** - magnesi oxidum
- **uhličitan vápenatý** – calcii carbonas
- **těžký kaolin**- kaolinum ponderosum

## Mezi suchá pojiva patří:

- mikrokrystalická celulóza a její deriváty
- fosforečnan vápenatý
- chlorid sodný
- upravená lactosa

## Nevodné roztoky používaná jako vlhká pojiva:

- povidon
- škrobový sirup

## Jako vlhké pojivo se používají vodné roztoky:

- glukózy
- sacharózy
- kyseliny alginové
- polysacharidové kyseliny

# Pomocné látky:

## Často používaná rozvolňovadla:

- škroby
- mikrokrystalická celulóza
- galaktomanany
- formaldehyd-kasein

## Méně často používaná rozvolňovadla:

- jíly
- bentonit
- čištěná celulóza
- kyselina alginová

## Nejčastěji používaná mazadla:

- stearany 0,25-2 %
- kyselina stearová 0,25 -2 %
- mastek 1-3 %
- vosky 1-5 %



# Barviva povolená při výrobě léků

Amarant	123	fialová
Azorubin	122	červená
Modř patentní	131	modrá
Erythrosin	127	světle červenofialová
Žluť SY	110	oranžová
Indigotin	132	modrá
Čerň BN	151	černá
Ponceau 4R (košenilová červeň)	124	červená
Ponceau 6R		červenofialová
Tartrazin	102	žlutá

# LP a farmakokinetické parametry



## Vybrané farmakokinetické parametry

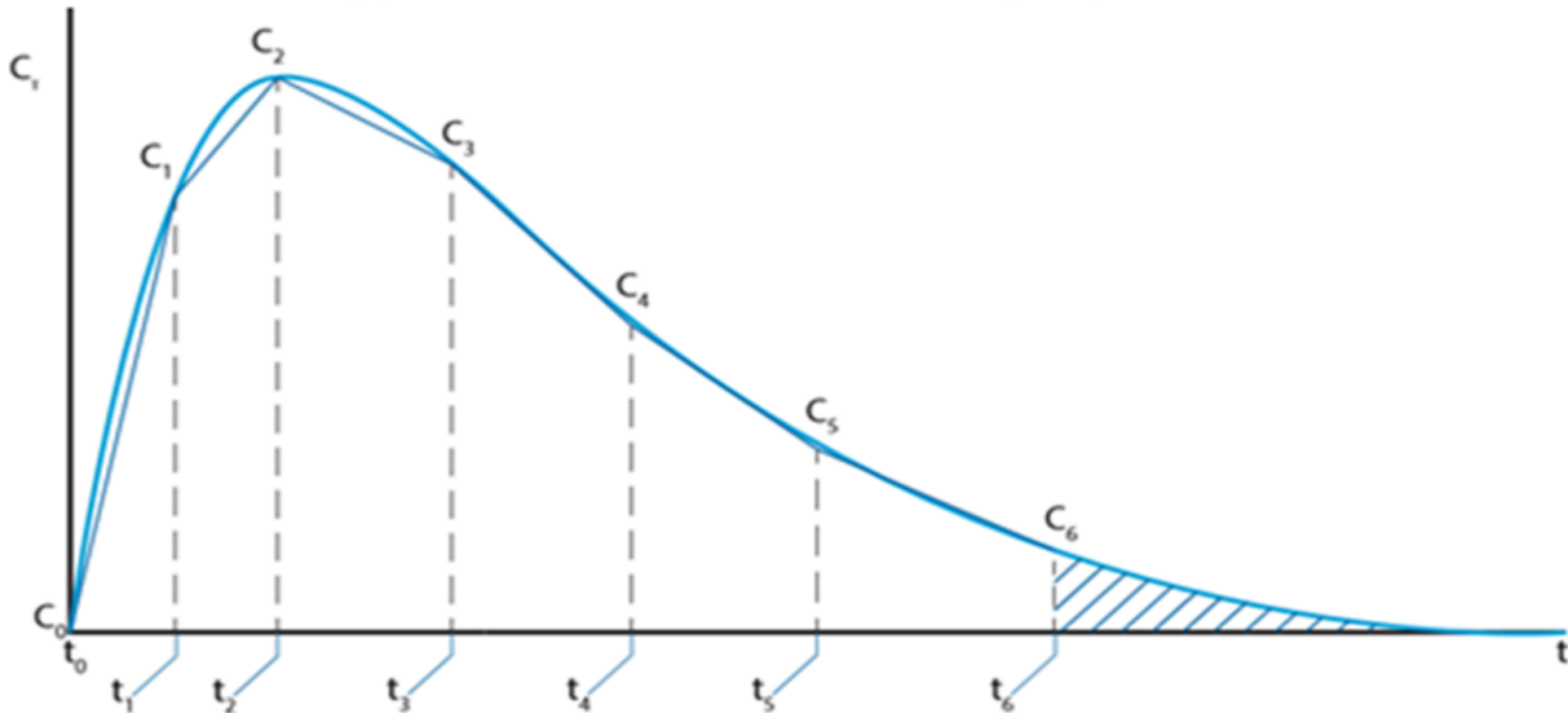
- **Biologická dostupnost**
- **Distribuční objem**
- **Vazba na bílkoviny**
- **Ustálený stav**
- **Biologický poločas eliminace**
- **Plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC)**

## Etapy farmakokinetiky:

- **Absorpce** – vstřebávání a prostup léčiva do organismu z místa podání
- **Distribuce** – rozptýlení léčiva mezi jednotlivými oddíly organismu
- **Metabolismus** – biotransformace, změna aktivity a účinnosti léčiva
- **Eliminace** – vylučování z organismu

Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) = množství léčiva v organismu

Výpočet AUC lichoběžníkovým pravidlem



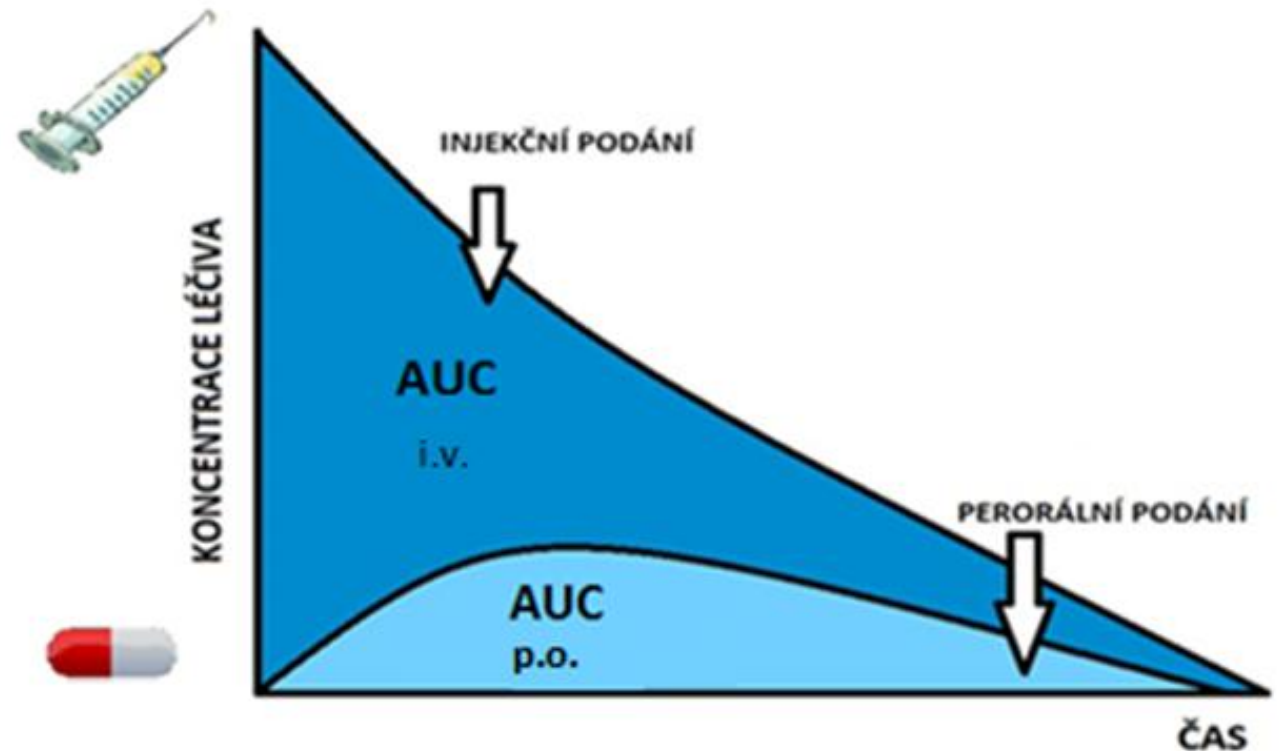
# Biologická dostupnost: vyjadřuje množství léčiva, které se dostane do systémového krevního řečiště

F = 0-100 %

F = 0-1

Biologická dostupnost (F)

$$F = \frac{AUC \text{ p.o.}}{AUC \text{ i.v.}} \times 100$$



# Srovnávání originálních a generických LP

## Bioekvivalence

- chemicky ekvivalentní účinná látka
- odpovídající farmakokinetické vlastnosti

## Terapeutická ekvivalence

- Stejná účinnost a bezpečnost

## Farmaceutická ekvivalence:

- kvalitativní a kvantitativní shoda léčivé látky
- shodu ve způsobu podání, disolučním profilu, rozpadavosti, acidorezistenci, řízeném uvolnění léčivé látky.
- Rozdíly ve kvalitativním a kvantitativním složení pomocných látek.

***Bioekvivalentní studie se využívá před registrací generických přípravků. Jedná se o ověření, že generické léčivo má podobné farmakokinetické vlastnosti jako již registrovaný originál.***

# Relativní biologická dostupnost se udává při srovnávání dvou léčivých přípravků

- Je-li relativní biologická dostupnost léčiva 1 nebo 100 %, znamená to, že testovaná i referenční léková forma jsou bioekvivalentní.
- Toleruje se odchylka  $\pm 20$  %.
- Při stejném dávkovacím schématu a způsobu aplikace léčiva mají přibližně stejnou biologickou dostupnost a koncentraci v tělesných tekutinách.

# Bioekvivalence hodnotí:

- maximální vrcholovou koncentraci léčiva  $C_{\max}$
- čas nutný k dosažení maximální plazmatické koncentrace  $t_{\max}$
- plochu pod křivkou plazmatické koncentrace AUC
- U bioekvivalentních přípravků akceptujeme rozdíly v AUC a  $C_{\max}$  mezi 90-125 %.
- U léčiv s úzkým terapeutickým indexem mezi 90-111,1 %.



# Dané léčivý přípravek je bioekvivalentní

- Pokud má chemicky ekvivalentní účinnou látku s odpovídajícími farmakokinetickými vlastnostmi.
- Při stejném dávkovacím schématu a způsobu aplikace léčiva mají přibližně stejnou biologickou dostupnost a koncentraci v tělesných tekutinách.

# Rozdíly ve složení podle SPC (bod 6.1):

## Ibalgin 400

- kukuřičný škrob
- sodná sůl karboxymethylškrobu (typ C)
- kyselina stearová
- mastek
- koloidní bezvodý oxid křemičitý
- hypromelóza 18
- makrogol 6000
- oxid titaničitý (E171)
- sodná sůl erythrosinu (E127)
- simetikonová emulze SE 4

## Brufen

- mikrokrystalická celuloza
- sodná sůl kroskarmelosy
- monohydrát laktosy,
- koloidní bezvodý oxid křemičitý
- natrium-lauryl-sulfát
- magnesium-stearát
- hypromelosa
- mastek
- oxid titaničitý (E171)

# Originální a generická léčiva

- Generická léčiva jsou nástupnická léčiva originálních LP po vypršení patentní ochrany.
- Mají stejnou chemickou účinnou látku.
- Musí splňovat kritéria bioekvivalence.
- Bioekvivalentní jsou LP s podobnými farmakokinetickými vlastnostmi.
- Terapeutická ekvivalence znamená odpovídající bezpečnost a účinnost LP.
- Každý LP podaný pacientovi je originální, který by měl zajistit stejný léčebný účinek, ale přítomné pomocné látky mohou vyvolat individuální reakci.