

Perspektivy ve skupině návykových látek

Martin Doležal

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Návykové látky provázejí lidstvo od nepaměti, jejich spotřeba a obliba celosvětově vzrůstá. V přehledovém článku je zmíněna jejich klasifikace a jsou diskutovány nejvýznamnější skupiny psychotropních sloučenin z farmaceuticko-chemického hlediska. Studium vztahů mezi strukturou a biologickými účinky ve skupině rostlinných, endogenních a syntetických kanabinoidů, popř. ostatních sloučenin ovlivňujících kanabinoidní systém v mozku, je významným zdrojem jak nových léčiv, tak molekul, které mohou být zneužívány. Stejným způsobem je připomenuta i skupina amfetaminů, tryptaminů a dalších návykových látek. Připojeny jsou vybrané chemické struktury. Cílem tohoto sdělení není a ani nemůže být úplný přehled všech návykových látek přírodního a syntetického původu. Čtenář by měl získat informaci především o současném stavu ve skupině návykových látek.

Klíčová slova: opiáty, kanabinoidy, amfetaminy, tryptaminy, designer drugs.

Perspectives in the group of addictive substances

Addictive substances have been with mankind from time immemorial, and their consumption and popularity has been increasing worldwide. The review article presents their classification and the major groups of psychotropic compounds are discussed from a pharmaceutical-chemical perspective. The study of relationships between the structure and biological effects in the group of plant, endogenous, and synthetic cannabinoids and/or other compounds affecting the cannabinoid system in the brain is an important source of both new medications and molecules that can be abused. The group of amphetamines, tryptamines, and other addictive substances is presented in a similar way. Selected chemical structures are also mentioned. The aim of this paper is not and cannot be a complete overview of all addictive substances of natural and synthetic origin; pharmacists and other health care professionals are fairly familiar with most of them. In particular, the reader should obtain information on the current situation in the group of addictive substances.

Key words: opiates, cannabinoids, amphetamines, tryptamines, designer drugs.

Prakt. lékáren. 2012; 8(4): 170–174

Dle Zákona o návykových látkách (1) se návykovými látkami rozumí omamné látky a psychotropní látky uvedené v přílohách č. 1 až 7 tohoto zákona. Mezi návykové látky řadíme jednak *euforika*, kam řadíme např. alkohol, dále léčiva charakteru hypnosedativ barbituráty a benzodiazepiny, narkotika morfin a heroin, anestetika oxid dusný či ketamin, kanabinoidy, psychostimulancia nikotin, kokain, efedrin či deriváty amfetaminu, a dále *psychotomimetika* (psychodysleptika, psychedelika či halucinogeny; látky navozující stav podobný psychóze), kam řadíme např. LSD, psilocybin, meskalin, fencyklidin či deriváty tryptaminu (2). Přestože jsou seznamy návykových látek (u nás či ve světě) průběžně aktualizovány, legislativní snahy státu kontrolovat a omezovat výrobu, nelegální přípravu či distribuci těchto látek přicházejí vždy s určitým zpožděním. Z hlediska původu jsou návykové látky sloučeninami přírodního nebo syntetického původu. V případě sloučenin přírodního původu hrály tyto látky důležitou roli v životě lidí od pradávna (např. alkohol, opium, tabák, khat, marihuana, kokain, meskalin). K nim se v posledních dvou stoletích připojily polosynteticky či synteticky získané molekuly (heroin, barbituráty, methamfetamin, pethidin, LSD, benzodiazepiny, fentanyl, ketamin, fencyklidin a další). Tyto synte-

tické sloučeniny byly často objeveny cíleně, nebo jako náhodný objev v rámci farmaceutického či vojenského výzkumu, popř. byly výsledkem tzv. „clandestine chemistry“ v ilegálních chemických laboratořích buďto za účelem experimentu, nebo ekonomického zisku. Návykové látky můžeme zjednodušeně rozdělit podle chemické struktury: alkaloidy (např. fenantrenové, tropanové, indolové alkaloidy, dále fenylalkylaminy, nikotin, arekolin), diterpeny (kanabinoidy, salvinorin A), anorganické sloučeniny (oxid dusný), těžké uhlovodíky a halogenované uhlovodíky (toluen, trichlorethylen), cyklické amidy či gabaergní látky (barbituráty, benzodiazepiny, GHB), fenylcyklohexylaminy (fencyklidin, ketamin), piperaziny, fenylisopropylaminy („amfetaminy“) a indolyethylaminy („tryptaminy“, deriváty ergolinu, betakarbolinu). Nelegální výroba drog v Evropě je zaměřena především na produkci konopí, derivátů amfetaminu a skupinu extáze (s dioxomethylenovým přemostěním v polohách 3 a 4 aromatického kruhu), zatímco ostatní drogy přírodního či polosyntetického původu jsou do Evropy nelegálně importovány (např. kokain z Jižní Ameriky, opium a heroin z Afghánistánu či Barmy). V České republice výrazně dominuje produkce a zneužívání methamfetaminu (3). Čeští lékaři se dále každodenně

potýkají s vydáváním „substitučního“ opiátu buprenorfinu (Subutex®), který je u nás spolu s heroinem a methamfetaminem nejrozšířenější injekční drogou. Relativně novým fenoménem (přibližně od 80. let dvacátého století) jsou tzv. „Designer Drugs“, což jsou substance, které jsou strukturou i účinkem příbuzné kontrolovaným (nelegálním) drogám, ale které dosud nejsou uvedené na seznamech nelegálních látek. Tento pojem je rovněž užíván pro označení nelegálních substancí připravených/vyrobených „na zakázku“ s předem stanovenými účinky (nejčastěji opiáty, halucinogeny, ale i anabolické steroidy či léčiva používaná např. při erektilní dysfunkci). Nejvýznamnější skupiny návykových látek budou diskutovány podrobněji se zaměřením na novější látky.

Opiáty

Zneužívání této skupiny sloučenin je celosvětově na vzestupu. Pro léčiva ze skupiny opioidních analgetik je vedle tlumení bolesti a dalších vedlejších efektů typický vznik tolerance a závislosti, naprostá většina z nich podléhá zákonným ustanovením o omamných látkách. Vedle alkaloidu morfinu, jeho polosyntetických (heroin) a syntetických derivátů (methadon, buprenorfin, propoxyfen, penta-

zocin, oxykodon) je třeba zdůraznit syntetické opiáty fentanyl a jeho analoga (sufentanil, alfentanil, karfentanil), dále ilegální substance alfa-methylfentanyl („China White“), parafluor-fentanyl, 3-methylfentanyl. Z 80. let dvacátého století pocházejí syntetická analoga pethidinu: MPPP (1-methyl-4-fenyl-4-propionoxypiperidin) a PEPAP (1-(2-fenylethyl)-4-acetyloxypiperidin, struktury viz obrázek 1), označované jako „nový heroin“ (2, 3).

Tropanové alkaloidy a fenylcyklohexylaminy

Mezi polosyntetickými a syntetickými analogy atropinu můžeme nalézt 3-chinuklidinyl-benzilát (tzv. superhalucinogen, vojenské pokusy 1959–75), strukturní příbuznost vykazují i trihexyfenidyl (pův. antiparkinsonikum, 1956). Zjednodušené syntetické sloučeniny byly původně vyvíjeny jako celková anestetika, strukturně mají blízko k fenylisopropylaminům či k anodynům (fentanyl, tilidin nebo prodin). Jejich společným rysem je návykovost. Jako zástupce

lze uvést fencyklidin (1960) a esketamin (S-(+)-ketamin, 1962) (2, 3). Novějšími sloučeninami se silným delirogenním efektem jsou např. eticyklidin, rolicyklidin, tenocyklidin či methoxyketamin (struktury viz obrázek 1).

Deriváty piperazinu

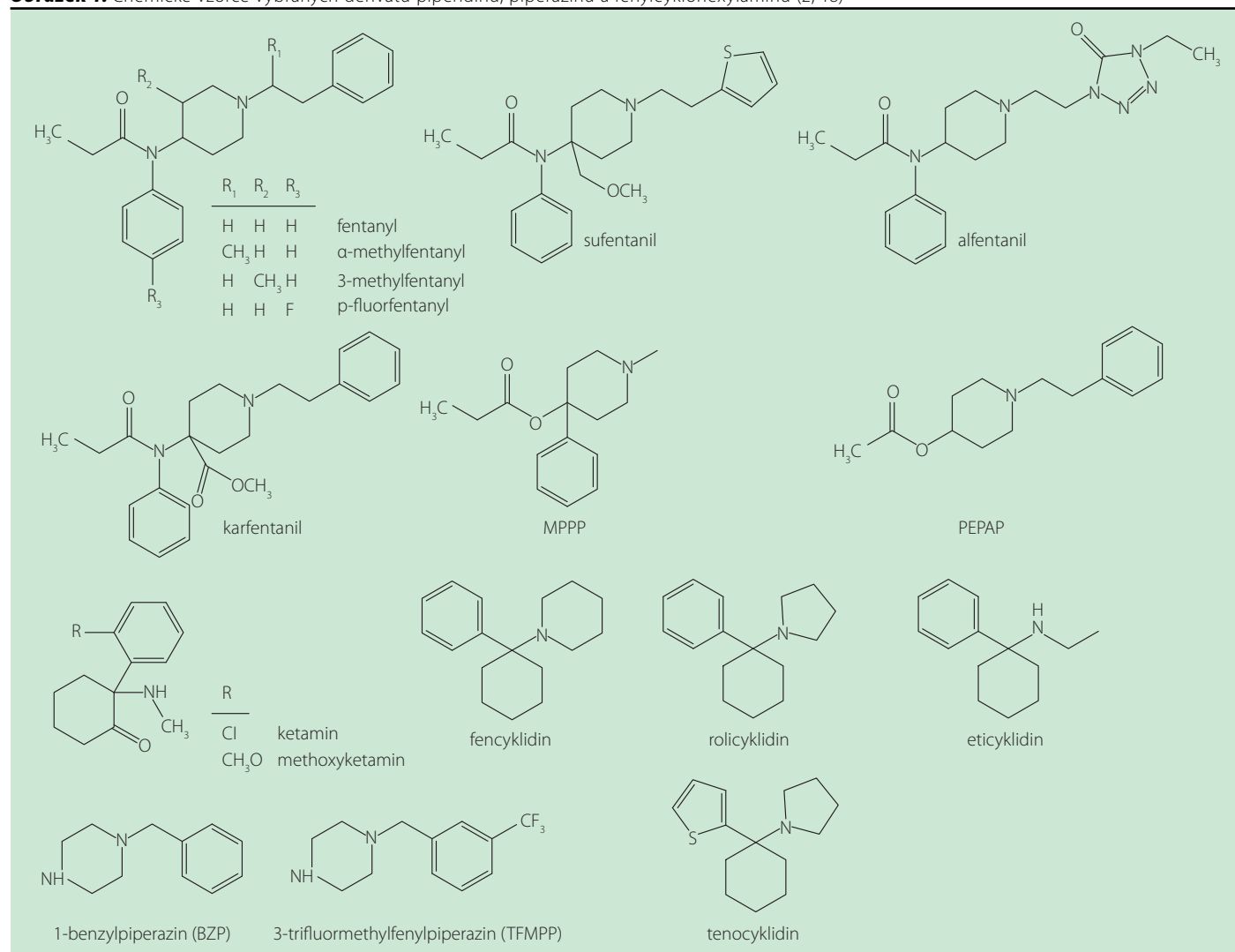
K derivátům fenylcyklohexylaminu můžeme přiřadit sloučeniny odvozené od piperazinu, které byly původně vyvíjeny jako anthelmintika. Deriváty piperazinu s velmi jednoduchou strukturou jsou často zneužívané jako náhražky pervitinu či MDMA, jako příklady lze uvést 1-benzylpiperazin (BZP) či 3-trifluormethyl-fenylpiperazin (TFMPP, struktury viz obrázek 1) (4).

Kokain

Kokain v CNS blokuje zpětný přenos katecholaminů do presynaptických neuronů, a tím zvyšuje hladinu těchto neuromediátorů v synaptických štěrbinách. Z medicínského hlediska má kokain dnes pouze velmi omezené použití (2). V celosvětovém měřítku je

kokain po heroinu druhá nejproblematictější droga z hlediska jeho vlivu na lidské zdraví (předávkování, chronické poškození zdraví) a z hlediska napojení jeho výroby a distribuce na organizovaný zločin. Pro kokainisty je typické zneužívání více návykových látek současně (alkohol, konopí, heroin). Při nitrožilní aplikaci kokainu (ve formě chloridu) je dalším velkým rizikem infekce HIV a hepatitidy B a C. V posledním sledovaném období byl v ČR zaznamenán nárůst uživatelů kokainu (prevalence 0,2 %, 2004; 0,7 %, 2008). Další formou kokainu je tzv. „crack“, což je slangový výraz pro volnou bázi kokainu, která se inhaluje kouřením. Je třeba zmínit i měnící se způsoby pančování kokainu. Zatímco dříve se pro „naředování“ dávky kokainu používala mj. laktosa, dnes se jako aditiva (v Severní Americe a Evropě) často používají další psychoaktivní substance, které mohou žádaný efekt kokainu synergicky zvyšovat (levamisol, lidokain, prokain, benzokain, kofein, boritá kyselina, hydroxyzin, fenacetin) (3).

Obrázek 1. Chemické vzorce vybraných derivátů piperidinu, piperazinu a fenylcyklohexylaminů (2, 18)



Kanabinoidy

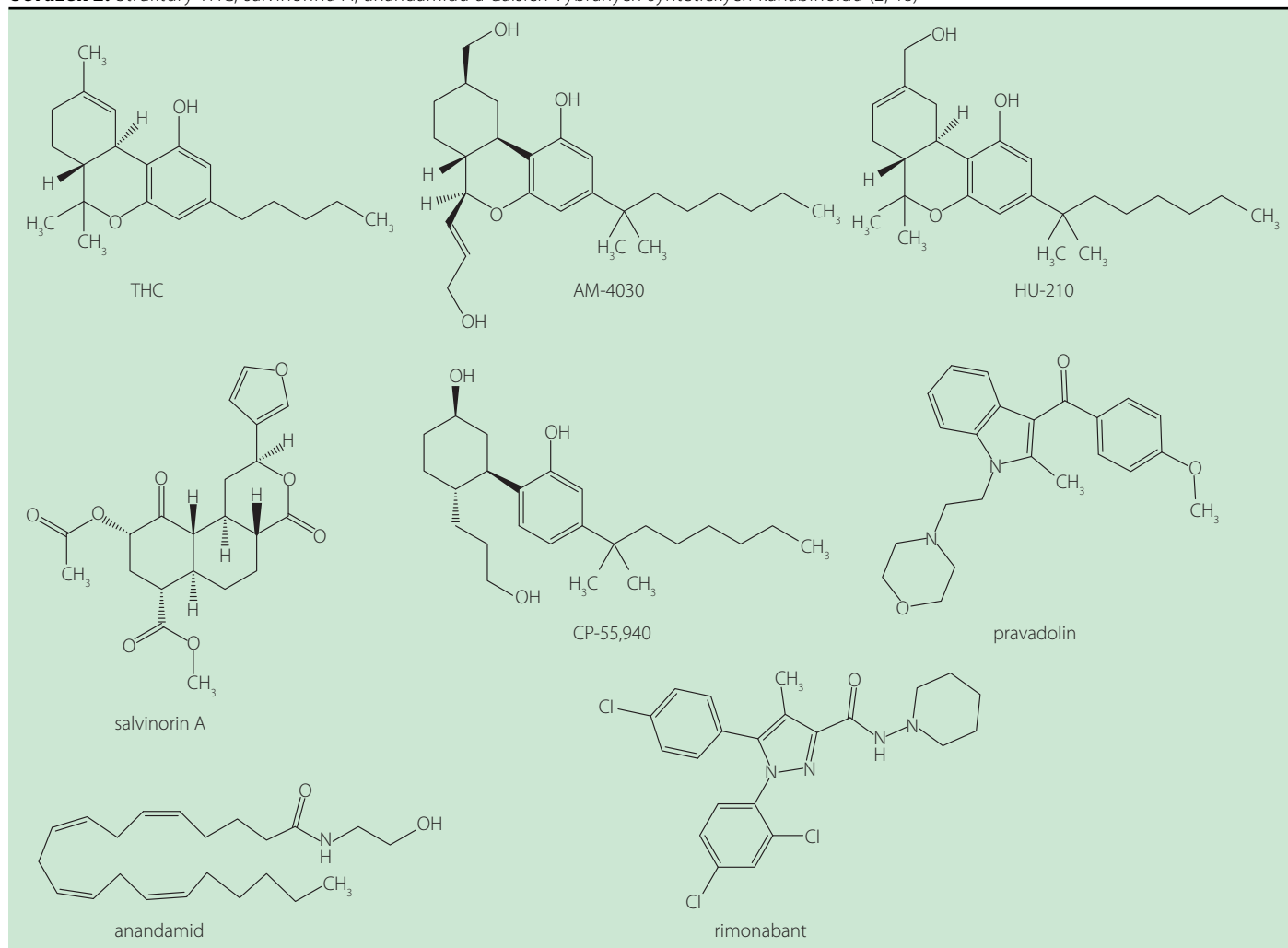
Konopí seté (*Canabis sativa*) obsahuje v závislosti na klimatu a způsobu pěstování relativně odlišné množství Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC), např. „Skunk“ obsahuje 12–18 % THC. Zatímco marihuana (sušené listy a výhonky samičího květenství či plodenství) a hašiš (pryskyřičnatý výměšek, který se na těchto vrcholcích tvoří) jsou určeny k inhalaci (kouření) a k perorální aplikaci, tak hašišový olej se kouří nejčastěji ve směsi s tabákem. Existují tři základní typy uživatelů konopí, u dospívající mládeže se nejčastěji jedná o *experimenty*, tento způsob se však může postupně změnit na *rekreační způsob užívání* (nejčastěji během víkendů), popř. až do *stadia dlouhodobého či chronického zneužívání*. Současné roste riziko vzniku psychotického syndromu a jiných psychických poruch, významný je jejich kancerogenní potenciál (podobně jako při kouření tabáku) (3). Fragment THC se podobá hormonu kortikosteronu, je pravděpodobné, že vzhledem k této podobnosti působí dlouhodobé užívání THC toxické změny v centrální části mozku –

v hippocampu. Ukázalo se, že jak přirozené stresové hormony lidského těla, tak THC způsobují předčasné stárnutí mozku. Hlavní endogenní kanabinoidy jsou odvozeny od arachidonové kyseliny, která je jednou z nejvýznamnějších nenasycených kyselin v mozku. Právě variabilita struktury arachidonátu je nezbytná pro aktivaci kanabinoidního receptoru, zatímco THC a jeho deriváty mají mnohem rigidnější strukturu. Objev endogenních kanabinoidů (anandamid, arachidonylethanolamid, nebo arachidonylethanolamin) (5–7), popsání fyziologických funkcí kanabinoidního systému v mozku a významu kanabinoidních receptorů CB_1 (v CNS) a CB_2 receptoru (původně objeven v makrofázích ve slezině, význam pro imunitní systém) přinesly nový impuls i pro modifikaci struktury tetrahydrokanabinolu, popř. přípravu tzv. syntetických kanabinoidů (8). Tyto úspěchy přinesly obohacení palety léčiv s novým mechanismem účinku (rimonabant, Acomplia®; nabillon, Cesamet®; dronabinol, Marinol®; levonantradol; nabitan aj.). Předpokládá se, že tato léčiva budou využívána v terapii nauzey a zvracení při terapii an-

tineoplastiky, pro chuťovou stimulaci v případě AIDS či nádorové anorexie, v léčbě glaukomu, roztroušené sklerózy, v terapii deprese, při tišení bolesti (včetně bolesti hlavy) a zánětlivých onemocnění, popř. v terapii svalové spasticity a tzv. „movement disorders“ (Parkinsonova nemoc, Huntingtonova chorea). Rimonabant (antagonista CB_1 receptorů) byl zaveden jako centrálně působící anobezikum (od června 2006 do října 2008), byl však stažen zejména pro deprese, které vyvolával. Potenciálně významnou skupinou zneužívaných substancí jsou agonisté receptoru CB_1 , které jsou zneužívány především pro svoje euforizující účinky. Jejich ilegální výroba a šíření začínají být problémem v Severní Americe. Tyto syntetické kanabinoidy můžeme dle chemické struktury rozdělit (chemické struktury jsou uvedeny na obrázku 2):

- i) klasické kanabinoidy (např. HU-210),
- ii) neklasické kanabinoidy (např. CP-55, 940),
- iii) hybridní kanabinoidy (např. AM-4030),
- iv) aminoalkylindoly (např. pravadinol),
- v) ikosanoidy (např. anandamid) a
- vi) ostatní (např. rimonabant) (3).

Obrázek 2. Struktury THC, salvinorinu A, anandamidu a dalších vybraných syntetických kanabinoidů (2, 18)



Jako určitou strukturní zajímavost mezi halucinogeny lze uvést obsahovou látku šalvěže divotvorné (*Salvia divinorum*) salvinorin A (struktura viz obrázky 2), tento diterpen je selektivním inhibítozem kappa-opioidních a D₂ receptorů. Od roku 2011 je i v ČR držení salvinorinu A a pěstování šalvěže divotvorné ilegální (1, 9).

Kyselina gama-hydroxymáselná

Kyselina γ -hydroxymáselná (GHB) byla původně vyvinuta jako sedativum, hypnotikum, jedná se o isoster kyseliny γ -aminomáselné (GABA, neuromediátor, aminoskupina je vyměněna za hydroxylovou). Lze ji snadno připravit hydrolyzou prekurzoru (gamabutyrolakton, GBL). Je zneužívána jako tzv. rekreační droga, velmi riskantní je kombinace GHB s alkoholem a dalšími stimulanty. Podobné účinky mají i vyšší homology GHB, např. 4-methyl- γ -hydroxymáselná kyselina (3, 10–12).

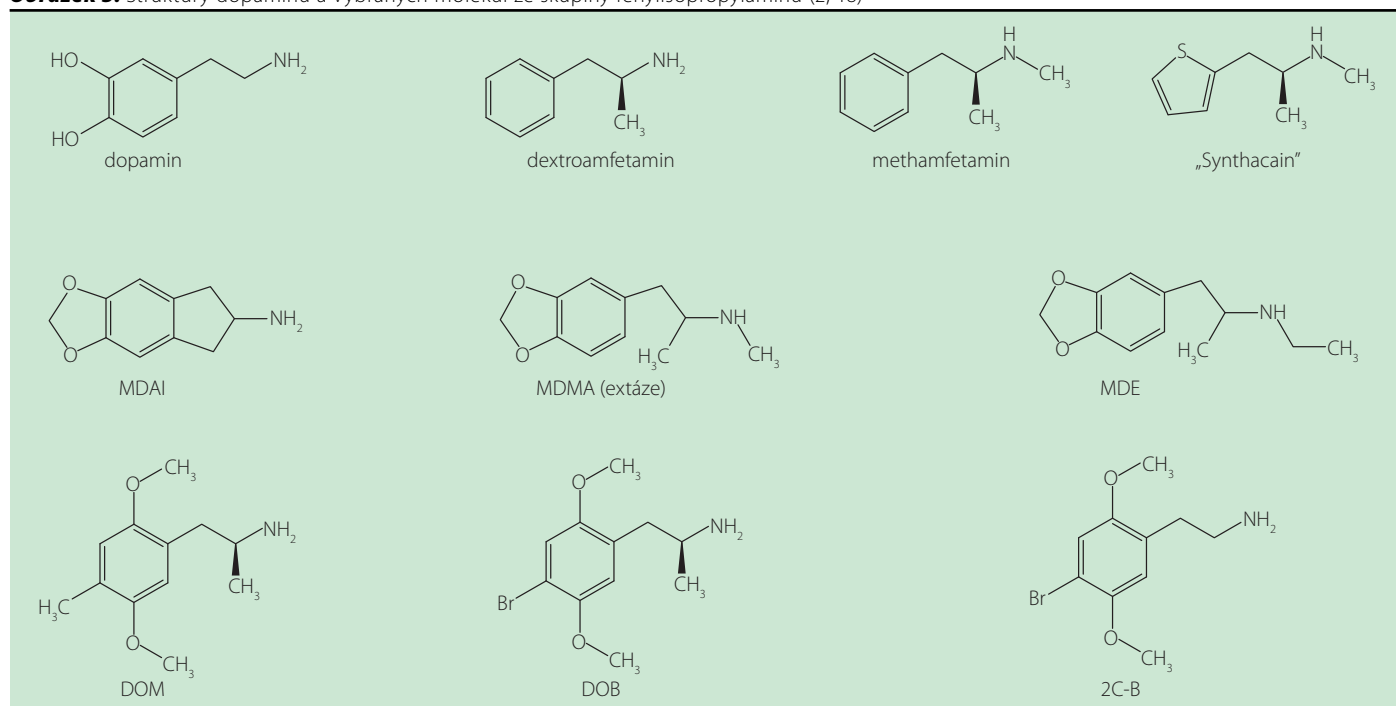
Amfetaminy

Početně nejrozsáhlejší skupinou psychotropních sloučenin jsou amfetaminy, deriváty 1-fenyl-2-propylaminu či fragmentu, který se tomuto seskupení blíží (např. efedrin, kathinon, methkathinon, MDMA a jeho analoga). Účinnější jsou pravotočivé isomery, které mají na uhlíku 2 postranního řetězce S-konfiguraci. Jejich struktura je velmi podobná tělu vlastním neuromediátorům katecholaminům, zároveň je relativně jednoduchá (13). Amfetamin byl připraven již roku 1887, jako psychostimulační léčivo byl zaveden před 2. světovou válkou.

Variabilita modifikace samotného aromatického jádra, substituentů na aromatickém jádře, postranního řetězce či substituce na dusíku v minulosti vedla a v budoucnosti povede ke stovkám či tisícům velmi účinných sloučenin. Řada klasických sloučenin této skupiny byla původně vyvinuta jako léčiva, např. psychostimulancia (amfetamin, amfetaminil, fenmetrazin), anobezika či anorektika („fen-terminy“, mazindol), dříve byly využívány jako analeptika či mydiatika (hydroxyamfetamin). Většina z nich se dnes již jako léčiva prakticky nepoužívá z důvodu vzniku návyku, přesto se s některými psychostimulancii či anobezikou v praxi stále setkáváme. Příkladem je lisdexamfetamin (Vyvanse®), který je určený pro léčbu syndromu ztráty pozornosti a hyperaktivního neklidu u dětí ve věku od 6 do 12 let. Podobnými léčivy jsou methylfenidát (Medikinet®) a pemolin, který byl však v roce 2005 stažen z klinické praxe, protože způsoboval selhávání jater. Anorektika aminorex, či 4-methylaminorex jsou strukturně blízka amfetaminu a i tato léčiva mají závažné nežádoucí účinky. Zvýšení incidence plicní hypertenze u nemocných užívajících anorektika bylo poprvé popsáno v 60. letech dvacátého století po zavedení aminorex-fumarátu (Menocil®). Dnes jsou amfetaminy zneužívány jako entaktogeny, což je označení pro skupinu psychoaktivních látek, které usnadňují komunikaci, empatii a vyjadřování emocí, dále jako psychostimulační a halucinogenní sloučeniny a jako tzv. „taneční drogy“. Strukturně

velmi jednoduché amfetaminy, např. DOM (2,5-dimethoxy-4-methylamfetamin), DOB (2,5-dimethoxy-4-bromamfetamin), MDA (3,4-methylenedioxyamfetamin, „Eve“), MDMA (3,4-methylenedioxyamfetamin, extáze), 2C-B (4-brom-2,5-dimethoxyfenethylamin), MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindan), „Synthacain“ a stovky dalších v dávkách 1 až 3 mg látky mohou vyvolat v průměru 8 až 10 hodin halucinací (14). V různých oblastech světa jsou oblíbené rozdílné typy amfetaminů, rozhodující vliv hraje dostupnost dané substance, resp. jejích prekurzorů. V České republice je nejčastěji zneužíván methamfetamin, jednoznačně díky dostupnosti prekurzoru pseudoefedrinu. Zatímco ve většině evropských států dochází ke stagnaci, v ČR došlo ve sledovaném období 2004 (prevalence 0,7 %) až 2008 (1,7 %) k výraznému nárůstu uživatelů této drogy. Nelegální výroba methamfetaminu je možná technicky různými způsoby, nejčastěji je využíváno velmi jednoduché jednostupňové redukce z efedrinu či pseudoefedrinu. Ve zprávě (3) se dále dočteme nelichotivou informací o existenci 300 až 400 ilegálních laboratorí zaměřených na syntézu methamfetaminu, které jsou každý rok v ČR odhaleny a zlikvidovány. Nejvýznamnějšími prekurzory pro přípravu extáze a dalších sloučenin s di-oxomethylenovým uspořádáním v poloze 3 a 4 aromatického kruhu jsou piperonal, safrol, isosafrol a beta-nitroisosafrol. Safrol, prekurzor pro extázi, je možno získat syntetickou cestou či extrakcí ze silice *Sassafras albidum*. Přírodním

Obrázek 3. Struktury dopaminu a vybraných molekul ze skupiny fenylisopropylaminů (2, 18)



zdrojem elemicinu, myristicinu či safrolu je muškátový oříšek (*Semen myristicae*). Vybrané chemické struktury jsou uvedeny v obrázku 3.

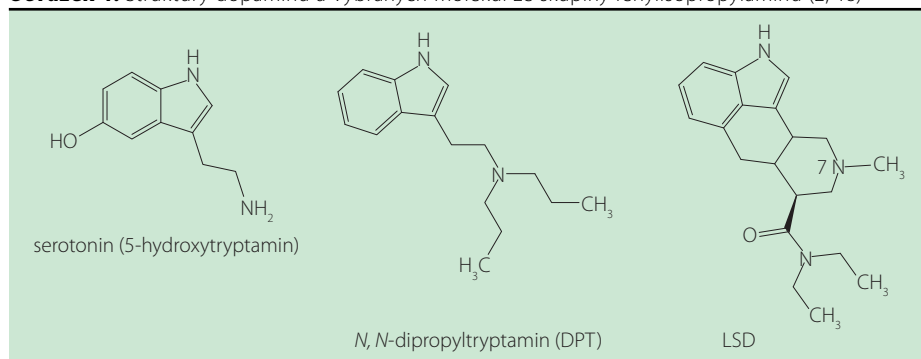
Tryptaminy

Tato skupina psychotropních látek strukturně vychází z neuromediátoru serotoninu (5-hydroxytryptamin, tzv. „molekula štěstí“). Základním strukturním rysem těchto halucinogenů je indolyethylaminové uskupení. V poloze 4 a 5 indolového heterocyklu jsou navázány nejčastěji methoxyskupiny, další modifikace struktury spočívá v substituci obou vodíků na atomu dusíku krátkými alkyly (dimethyl, diethyl, dipropyl). Pokud by aminoskupina nebyla substituována a měla charakter primárního aminu, byla by taková molekula rychle metabolizována působením monoaminoxidasy (MAO). Fragment indolyethylaminový nalezneme i v řadě alkaloidů, zejm. u námelových a alkaloidů odvozených od β -karbolinu. V porovnání s amfetaminy je v této skupině větší strukturní variabilita (13, 15). Např. modifikace struktury LSD přinesla desítky aktivních sloučenin s prohloubeným a prodlouženým účinkem, jako příklad lze uvést acetylaci indolového dusíku či alkylaci (ethyl, propyl, isopropyl) dusíku v poloze 7. Vybrané chemické struktury jsou uvedeny v obrázku 4.

Závěr

Strukturní variabilita dává možnost přípravy téměř neomezeného počtu nových psychoaktivních sloučenin, jejich produkce je prakticky závislá pouze na dostupnosti prekurzorů a na technických či metodických schopnostech výrobců. Návodů na přípravu lze najít na stránkách internetu, dostupnost návykových látek se dále zvyšuje prostřednictvím e-shopů, smart-shopů či již zrušených „Amsterdam shopů“. Aby se výrobci a prodejci vyhnuli případnému trestnímu stíhání, jsou prodávány produkty s obsahem vysoce účinných sloučenin vydávány za „rekreační“ či „sběratelské“ předměty, či záměrně označovány matoucími názvy,

Obrázek 4. Struktury dopaminu a vybraných molekul ze skupiny fenylisopropylaminů (2, 18)



např. „směsí léčivých rostlin“ (tzv. „spice drugs“, „ethno drugs“), „koupelové soli“, „výživa pro rostliny“ apod. (16, 17). Je třeba tyto trendy pozorně sledovat a upozorňovat na hrozící nebezpečí. Stát musí včas činit potřebná legislativní opatření, vzdělávat a snažit se tyto substance kontrolovat.

Literatura

1. Sbírka zákonů č. 106/2011, zákon ze dne 6. dubna 2011, kterým se mění zákon č. 167/1998 S., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
2. Nichols DE. CNS Stimulants. s. 89–120; McCurdy CR, Prinszano TE. Opioid Receptor ligands. s. 569–735. In: Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development. Abraham DJ, Rotella DP. (Eds.). 7th ed., 2010, New York: Wiley, vol. 8 CNS Disorders.
3. World Drug Report 2011, United Nations Office on Drugs and Crime. http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/World_Drug_Report_2011_ebook.pdf (datum přístupu 21. května 2012).
4. Galloway GP, Frederick-Osborne SL, Seymour R, Contini SE, Smith DE. Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. Alcohol 2000; 20: 263–269.
5. Schep LJ, Slaughter RJ, Vale JA, Beasley DM, Gee P. The clinical toxicology of the designer „party pills“ benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine. Clin Toxicol (Phila) 2011; 49: 131–141.
6. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, a kol. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992; 258: 1946–1949.
7. Hanuš LO. Bude konopí legálním lékem? Příspěvy české vědy do výzkumu konopí. Adiktologie 2004; 4: 511–523.
8. Fišar Z. Endokannabinoidy. Chem Listy 2006; 100: 314–322.
9. Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime. http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf (datum přístupu 21. května 2012).

10. Siebert DJ. Salvia Divinorum and Salvinorin A – New pharmacological findings. J Ethnopharmacol 1994; 43: 53–56.
11. Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti <http://www.drogy-info.cz/> (datum přístupu 21. května 2012).
12. Stanley TH, Egan TD, Aken HV. A Tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: Entrepreneur Extraordinaire, Innovative Scientist, and Significant Contributor to Anesthesiology. Anesth Analg 2008; 106: 451–462.
13. Freeman S, Alder JF. Arylethylamine psychotropic recreational drugs: a chemical perspective. Eur J Med Chem 2002; 37: 527–539.
14. Shulgin A, Shulgin A. PIHKAL, Phenethylamines I Have Known and Loved. Transform Press, Berkeley, USA, 1991.
15. Shulgin A, Shulgin A. TIHKAL, Tryptamines I Have Known and Loved. Transform Press, Berkeley, USA, 1997.
16. <http://manatarka.biz/synthacaine> (datum přístupu 21. května 2012).
17. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. Front Behavior Neurosci 2011; 5: 1–12.
18. The Merck Index, 14th Edition, 2006 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, ISBN 0-911 910-00-X, NJ, USA.

Článek přijat redakcí: 22. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2012

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
martin.dolezal@faf.cuni.cz