

Podávání léčiv a lékové formy

Farmakoterapie, léčba podáváním různých léčiv, je široce využívanou metodou léčby onemocnění, která nelze vyléčit chirurgickým zásahem, fyzikální terapií nebo jinými způsoby. Je však i důležitým doplňkem ostatních léčebných metod (viz např. podávání imunosupresiv při chirurgických transplantacích) a kromě toho přináší i možnost prevence vzniku některých onemocnění. Léčiva jsou podávána pacientům různým způsobem. **Způsob podání je určen v první řadě fyzikálními a chemickými, ale i farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi léčiva.** Současně se však při volbě způsobu podání musí respektovat charakter onemocnění (např. rozdíl mezi „systémovými“ onemocněními postihujícími celý organismus a lokalizovanými kožními projevy) a v neposlední řadě specifika pacienta (věk, těhotenství apod.) a jeho zájmy (neinvazivní podání). Od posouzení, jaký způsob podání je v daném případě optimální, se pak odvíjí návrh vhodné lékové formy (drug form, dosage form).

Většina léčivých látek je tvořena krystalickými nebo amorfními prášky. V minulosti je lékárníci rozvažovali do malých sáčků a pacient se léčil tak, že si prášek rozmíchal ve vodě a vypil. I když se ještě stále říká, že pacient „bere prášky“, je takové podání již minulostí. Pacient dnes dostává léčivé látky upravené do léčivých přípravků vhodné formy (injekce, tablety, tobolky, čípky, oční kapky, masti, léčivé náplasti apod.), které – až na výjimky – již nezhotovují lékárníci, ale hromadně je vyrábějí farmaceutické firmy.

Studium léčebných účinků látek ukázalo, že terapeutická účinnost a terapeutický index nezáleží jen na samotné účinné látce, ale i na fyzikální formě, složení a způsobu přípravy léčivého přípravku a také na způsobu jeho podání. Těmito faktory lze ovlivnit biologickou dostupnost, rychlost uvolňování léčiva z jeho lékové formy do krevního oběhu a dobu, po níž se v koncentraci léčiva v krevním oběhu udržuje v terapeutickém rozmezí, tj. velikost dávky, nástup a trvání léčebného účinku.

Požadavky na optimální lékovou formu jsou:

- Podání má být jednoduché a pacienta by mělo zatěžovat co nejméně.
- Léková forma by měla umožnit dopravení potřebné dávky léčiva do cílového orgánu, aniž by se projevil nežádoucí účinky na jiné orgány.
- Z léčivého přípravku by měla být uvolněna pokud možná veškerá léčivá látka nebo její prekurzor (profarmakum), kterou přípravek obsahuje.
- Rychlost uvolňování by měla být určena podle farmakokinetických parametrů léčiva, aby se jeho koncentrace v krevní plasmě a/nebo cílovém orgánu pohybovala po požadované dobu v terapeutickém rozmezí
- Rychlost uvolňování léčiva, absorpce i eliminace by měly být co nejméně závislé na fyziologických proměnných, jakými je např. přítomnost potravy, pH a objem tekutin v GI traktu, zdravotní stav a fyzická aktivita pacienta apod.
- Stabilita léčivého přípravku by měla být stejná nebo raději lepší, než je stabilita léčivé látky
- Příprava lékové formy má být jednoduchá a dobře reprodukovatelná, léčivý přípravek má mít rovnoměrné složení
- Léčivý přípravek nesmí být kontaminován patogenními mikroorganismy a cizorodými látkami, parenterální přípravky (viz dále) musí být sterilní.

Z hlediska místa podání se **parenterální léčiva** dostávají do organismu „mimo střevo“ (*par enteron*), obvykle po překonání kožní bariéry propíchnutím injekční jehlou. **Perorální léčiva** jsou podávána ústy (*per os*) a konečně **topická léčiva** se aplikují na určité místo těla nebo do tělních dutin.

Parenterálními přípravky jsou jednorázové injekce (bolus – od *bolos* = řecky hrouda) určené pro rychlé vpravení kapalného léčivého přípravku do organismu v jedné dávce nebo infuze pro dlouhodobé podání větších množství tekutin do organismu (*fundo, fusum* = lat. liti). Jednorázové injekce se dále dělí podle místa aplikace na nitrožilní (intravenózní), podkožní (subkutánní), nitrosvalová (intramuskulární), méně obvyklé je podání do tepny (intraarteriální), do mozkových plén (intratekální, ve skutečnosti se léčivo injikuje do mozkomíšního moku vpichem do bederní oblasti páteře), do břišní dutiny (intraperitoneální) a konečně dovnitř nádoru (intratumorální). Infuze se provádí pomalým kapáním přípravku do žíly (léčiva, živiny) nebo břišní dutiny (peritoneální dialyzační roztoky). Parenterální podání bylo zatím vesměs prováděno pomocí injekční jehly, v současné době jsou však k dispozici i techniky umožňující podkožní podání léčiva bez vpichu injekční jehlou. Přitom se kožní bariéra překonává (údajně bezbolestně) úzkým proudem kapaliny nebo pevného prášku, který ze zásobníku tryská pod vysokým tlakem.

Perorální léčiva zahrnují jednak přípravky, z nichž se léčiva absorbují již z ústní dutiny (někdy nazývané jako přípravky orální, podle *os, oris* – latinsky ústa), bukální (*bucca* – latinsky tvář), lingvální (*lingua* – lat. jazyk) nebo sublingvální podávané na nebo pod jazyk, zejména však tablety nebo kapsle, popř. kapky nebo roztoky, které se polykají a z nichž se léčivo absorbuje až v zažívacím traktu.

Topická léčiva (*topos* = řecky místo) mohou být (s výjimkou rektálních čípků) považována za speciální skupinu parenterálních přípravků. Kutánními (*cutis* = latinsky kůže) topickými přípravky jsou emulze a roztoky, masti, krémy, gely, pasty a léčivé náplasti aplikované na kůži. Do tělesných dutin se aplikují rektální a vaginální čípky a masti, další topické přípravky se aplikují do očí (oční kapky, masti), uší a nosu. Rozšiřují se aerosolové přípravky pro inhalační podání (léčivo se pak absorbují sliznicemi dýchacích cest a v plicích). Novou skupinou topických léčiv jsou implantáty uvolňující léčiva.

Jak již bylo řečeno, způsob podání léčiva ovlivňuje biologickou dostupnost, dobu nástupu a trvání účinku.

Prakticky úplnou biologickou dostupnost a nejrychlejší účinek mají léčiva aplikovaná přímo do krevního oběhu. I když léčivo může být podáno i do tepen, obvyklé je **intravenózní podání**, tj. do žíly. Léčivo se přitom nejprve rozptýlí v žilní krvi, kterou pak srdce napumpuje do plic a odtud se dostává s okysličenou krví k cílovým orgánům. Pomineme-li určité ztráty eliminací v plicích, je množství léčiva v cílovém orgánu určeno poměrem množství krve v orgánu k celkovému množství krve. Intravenózní léčiva mohou být podávána **jednorázově** v jedné dávce (bolus) nebo ve formě **infuze**, dlouhodobého podávání zředěného roztoku léčiva. Infuzi je zajišťováno, že po určitou dobu je koncentrace léčiva v krevním oběhu udržována v terapeutickém rozmezí. K dlouhodobému udržování terapeutické koncentrace lze využít i **intramuskulární** (do svalů) nebo **subkutánní** (pod kůži) podání. Léčivo se přitom dostává do krevního oběhu s určitým zpožděním po podání injekce, a také pomaleji. Jeho koncentrace závisí na tom, jak velké množství krve místem aplikace protéká. Pomalejší přechod do krve znamená i pomalejší odbourávání, účinek proto může být delší (depotní efekt) než při intravenózním podání.

Při **perorálním podání** je třeba počítat s určitými ztrátami léčiva i s pomalejším nástupem účinku. S výjimkou léčiv absorbovaných již v ústní dutině jsou perorální léčiva po polknutí vystavena rozdílnému pH (v žaludku 1-3,5, ve střevech 6,5-8), působení různých hydrolytických enzymů a střevní mikroflory. Po absorpci z gastrointestinálního traktu prochází léčiva do jater, kde na ně působí metabolizující enzymy a část dávky může být eliminována žlučovými cestami. Teprve po tomto „prvním průchodu“ játry (first pass) se zbývající množství léčiva dostává do krevního oběhu. Ztráty léčiva eliminací v GI traktu a játrech byly v minulosti značné, vhodnou „formulací“ tablet nebo tobolek se jim podařilo ve značné míře zamezit. Pomalému uvolňování a ztrátám perorálního léčiva při průchodu zažívacím traktem a játry lze také zabránit jeho podáním pod jazyk, odkud se léčivo přímo a rychle dostává do krevního oběhu (např. nitráty při léčbě anginy pectoris).

Léčiva podávaná ve formě čípku do konečníku nebo pochvy, kde je hustá síť krevních kapilár, mohou být rovněž absorbována přímo do krevního oběhu. Rektální čípky mohou však z konečníku postoupit i do středních částí střevního systému, odkud pak přechází léčivo do žil vedoucích do jater. Účinku „prvního průchodu“ se proto vyhne jen asi 50% dávky léčiva obsaženého v rektálních čípcích.

Nasální podání léčiv může být velmi účinné, protože nosní sliznice je poměrně dobře průchodná pro léčiva s menší molekulovou hmotností. Některá léčiva se aplikují ve formě nosních kapek nebo i vdechovaných prášků (vdechování prášku je zneužíváno při „šňupání“ kokainu). Léčiva vdechovaná z inhalátorů ve formě velmi jemných aerosolů se dostávají až do plic, kde se absorbují. Účinnost **inhalačního podání** přitom závisí na fyzikálních charakteristikách částic aerosolu. Optimální velikost částic aerosolu činí asi 1,5-2,5 μm , léčiva s většími částicemi se zachycují spíše v horních cestách dýchacích. Plicní kanálky mají relativně velký povrch (asi 140 m^2) a jsou pokryty tenkou, vysoce permeabilní membránou, která je propustná nejen pro lipofilní látky, ale dokonce i pro polypeptidy. Inhalačně proto může být podáván např. kalcitonin, hormon potlačující zvýšenou aktivitu osteoklastů, buněk odbourávajících kosti, který se používá při léčbě osteoporózy, zkušky inhalačního podání insulínu přinesly úspěchy i problémy. Výhodou inhalačního podání je, že plicní tkáň je imunologicky značně tolerantní. Problematická je naopak větší variabilita absorpce léčiv v plicích, která závisí na objemu nádechu, rychlosti a hloubce dýchání, věku pacienta apod. Inhalační podání není vhodné pro kuřáky a pacienty s onemocněním dýchacích cest. Jinak se však zdá, že ani po několikaletém vdechování aerosolů léčiv nedochází k narušení plicní tkáně pacientů. Klinické studie inhalačního podání ovšem zatím neprobíhají tak dlouho, aby to bylo možné jednoznačně doložit.

Podání léčiv přes kůži ve formě kapalných přípravků, mastí, past, krémů, gelů nebo léčivých náplastí může někdy být stejně účinné jako podkožní injekce, výhodou je přitom neinvazivní aplikace. Léčiva pronikají přes kůži přímo do krevního oběhu, k efektu jaterní eliminace při „prvním průchodu“ u nich nedochází. Průnik léčiv přes kůži je poměrně pomalý, což však může být výhodné z hlediska prodloužení doby účinku. Hlavní bariérou průchodu léčiva přes kůži je silná lipofilní keratinová vrstva. Tou relativně dobře pronikají lipofilní léčiva (např. steroidy), hůře léčiva hydrofilní. Jejich průchod přes kůži lze zlepšit kombinací s látkami zvyšujícími kožní penetraci nebo fyzikálními metodami (iontoforéza).

Vývojem lékových forem pro různé způsoby podání se zabývá **farmaceutická technologie (technologie léků)**, nazývaná též **galenická farmacie** neboli **galenika**.

Galenika (podle Galéna z Pergama, který razil zásadu, že léčiva je nutné upravovat tak, aby je organismus přijal, využil a strávil), studuje léčivé přípravky jako disperzní systémy léčivé látky a pomocných látek, podmínky stability takových systémů a jejich vlastnosti v závislosti na složení a způsobu přípravy. Zabývá se studiem fyzikálních i chemických problémů souvisejících s přípravou léčiv, technologickými otázkami (výrobní operace a speciální zařízení pro výrobu léčivých přípravků), vztahy mezi složením a výrobní technologií, biologickou dostupností a možnostmi jejího ovlivnění různými přídatnými látkami, kompatibilitou účinných a pomocných látek, stabilitou léčiv a jejím ovlivňováním, fyzikálním a chemickým hodnocením finálních léčivých přípravků a v neposlední řadě balením a skladováním léčiv ve vztahu k jejich použití a stabilitě.

Farmaceutické pomocné látky

Léčivé přípravky neobsahují jen účinnou látku, ale i různé **farmaceutické pomocné látky (excipienty)**, které díky svým chemickým a fyzikálním vlastnostem usnadňují nebo umožňují zpracování léčivé látky do formy léčivého přípravku. Musí být s léčivou látkou kompatibilní, což znamená, že nesmí přispívat k jejímu rozkladu. Naopak by měly zlepšovat stálost přípravku při jeho podání (např. odolnost vůči kyselému prostředí žaludku). Vedle toho mohou ovlivnit biologickou dostupnost a dobu trvání účinku a případně i smyslové vjemy spojené s podáním (např. maskovat hořkou chuť). Na druhé straně nemají samy mít v množství, v němž jsou v přípravcích použity, terapeutické ani jiné výrazné biologické účinky.

Kromě excipientů se mohou při výrobě léčiv používat další „technické“ pomocné látky (např. rozpouštědla), které nejsou součástí konečných léčivých přípravků. Přítomnost jejich zbytků v přípravku je kontrolována a nesmí překročit přípustné množství.

Podle své funkce v léčivém přípravku mohou být pomocné látky rozděleny na konstitutivní, stabilizující, ovlivňující biologickou dostupnost a upravující smyslové vjemy. Některé pomocné látky přitom mohou mít různé funkce, např. ethanol může být současně konstitutivní a stabilizující (konzervační) pomocnou látkou přípravku.

- ◆ **Konstitutivní látky** („vehikula“) tvoří základ léčivých přípravků a určují jejich charakter („konstituci“). Přípravky mohou obsahovat jedinou konstitutivní látku nebo směs více látek, a to obvykle ve velkém přebytku vzhledem k účinné látce.

Důležitou konstitutivní složkou **injekcí, suspenzí a roztoků** je voda. Na kvalitu vody klade farmaceutická technologie velký důraz. Voda musí být připravována, transportována, skladována a kontrolována předepsaným způsobem. Nejvyšší kvalitu musí mít „voda pro injekce“, která musí být sterilní. Přípravuje se destilací nezávadné pitné vody, která je nejprve zbavena pevných částic a mikroorganismů mikrofiltrací a organických látek absorpcí na uhlí a nakonec demineralizována, obvykle reverzní osmózou (protlačováním membránami s póry, které propustí jen molekuly vody, ne však již rozpuštěné soli a jiné látky). Přečlovávána musí být buď při 5°C nebo 60-90°C, aby se zabránilo její mikrobiální kontaminaci. V rozvodech musí cirkulovat, protože za statických podmínek může být kontaminována pyrogenními (horečku způsobujícími) látkami. Pro přípravu nesterilních lékových forem se používá „voda čištěná“, obvykle demineralizovaná voda připravená reverzní osmózou. Vehikulem olejových injekcí jsou nejčastěji kukuřičný, bavlníkový, arašidový nebo sezamový (nejstabilnější) olej. Olej pro injekce musí být neutrální (číslo kyselosti < 0,3). Častým vehikulem kapalných přípravků typu kapek, tinktur apod., je ethanol, který se většinou používá ve směsích s vodou. Dalšími povolenými pomocnými kapalnými a polotuhými hydrofilními látkami, obvykle používanými ve směsích s vodou, jsou 1,2-propandiol (propylenglykol), 1,3-butandiol (butylenglykol), polyethylenglykoly (ve farmaceutické terminologii nazývané makrogoly) a glycerol.

Základy **topických lipofilních přípravků (mastí, past a gelů)** obvykle tvoří rostlinné oleje i další lipofilní kapalné látky, jako je parafinový olej, silikony, polosyntetické i syntetické oleje na bázi esterů mastných kyselin, často ve směsi s polotuhými nebo tuhými tuky (vazelína, parafin, sádlo a jiné živočišné tuky, hydrogenované oleje a vosky). V dermatologii se však používají **hydrofilní masti a gely**, jejichž základem může být škrobový hydrogel (škrobový maz dispergovaný v glycerolu), směs kapalných a tuhých polyethylenglykolů nebo další hydrofilní gelotvorné látky (viz látky zvyšující viskozitu). **Krémy** jsou emulzní přípravky buď typu „voda v oleji“ nebo „olej ve vodě“. Základ léčebných i kosmetických krémů tvoří kyselina stearová, stearylalkohol, cetylalkohol, estery kyseliny myristové, palmitové a stearové s vyššími alkoholy.

Konstitutivní složkou **čípků** bývalo nejčastěji kakaové máslo, které taje při teplotách blízkých teplotě těla. V současné době je nahradily „neutrální tuky“, syntetické nebo polosyntetické triglyceridy s podobným bodem tuhnutí. Při přípravě vaginálních čípků se jako základ používají polyethylenglykoly (makrogoly). Základní složkou **zásypů** může být talek, uhličitán vápenatý, uhličitán hořečnatý, koloidní oxid křemičitý (aerosil), kaolin, bílá hlínka, bentonit, oxid titaničitý, škroby, mikrokrytalická celuloza a laktosa

- ◆ **Stabilizující látky** mohou mít jak chemický, tak i fyzikální stabilizující účinek. Chemické stabilizátory se používají k ochraně chemicky nestálé účinné látky před oxidací, katalytickým rozkladem a mikrobiální kontaminací. Ke stabilizaci fyzikálního (disperzního) stavu lékových forem se používají především povrchově aktivní látky a látky zvyšující viskozitu.

Antioxidanty chrání citlivé léčivé látky, popř. i vehikulum, v němž je léčivá látka obsažena, před účinkem kyslíkatých radikálů. Používají se v těch případech, kdy nelze škodlivý vliv kyslíku vyloučit inertizací prostředí (náhradou vzduchu v lahvičce s injekcí dusíkem, argonem nebo oxidem uhličitým), popř. zamezením přístupu světla, které vznik kyslíkatých radikálů podporuje. Ve vodném prostředí slouží jako antioxidanty např. kyselina askorbová, cystein a siřičitany, v tukovém prostředí masťových základů tokoferoly, estery vyšších mastných kyselin s kyselinou askorbovou, butylhydroxyanisol a butylhydroxytoluen, a propylester kyseliny gallové. Oxidativní rozklad katalyzují ionty některých kovů, zejména železa. Účinek antioxidantů proto zesiluje přídavek **chelatujících** látek, jako jsou soli ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA, ve farmaceutické terminologii edetová kyselina) nebo organické vícesytné kyseliny (citronová, vinná, citraková), popř. – v lipofilním prostředí – estery kyseliny citronové s vyššími mastnými kyselinami.

Léčivé látky jsou zpravidla dostatečně stálé jen v určitém rozmezí hodnot pH. K nastavení optimálního pH kapalných přípravků se používají **pufr**y, nejčastěji fosfátové, acetátové, borátové nebo citrátové. Pufr slouží i k úpravě pH některých topických přípravků tak, aby co nejvíce odpovídala hodnotě pH v místě aplikace (pH 4,5 – 5,6 u přípravků používaných v dermatologii, 7,3–7,4 u očních kapek).

Parenterální přípravky musí být sterilní, tj. zcela prosté mikroorganismů. Oční, nosní, ušní a vaginální přípravky smí obsahovat max. 100 mikrobiálních buněk na 1 g (1 ml). Ostatní přípravky mohou obsahovat mikroorganismů více, nesmí však mezi nimi být žádný patogenní druh. K zábraně mikrobiální kontaminace se používají **konzervační** látky (preservatives). Jde o látky fenolického charakteru, jako methyl- nebo propylparabeny (estery p-hydroxybenzoové kyseliny), thymol, fenol a krezoly, kyseliny sorbová a benzoová, alkoholy (chlorbutanol, benzylalkohol, fenylethylalkohol), kvarterní amoniové soli (benzalkonium chlorid, cetylpyridinium chlorid, 1-[(ethoxykarbonyl)-pentadecyl]trimethylamoniium bromid (= Septonex), poly(dimethylpropyl ammonium bromid) (= Polyquat), biguanidy (chlorhexidin, bromhexidin), bromované nitrosloučení (bronopol, bronidox). V očním lékařství se přes úsilí o ochranu životního prostředí jako konzervovadla udržely některé sloučeniny rtuti (sodná sůl ethylmerkurithiosalicilové kyseliny = thiomerosal, merthiolát).

Povrchově aktivní látky (tenzidy, surfaktanty) jsou látky s amfifilním (obojetným) charakterem, což znamená, že část jejich molekuly je hydrofilní a druhá část lipofilní. Charakterizuje je jejich hodnota HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance), poměr mezi hydrofilitou a lipofilitou jejich částí. Při hodnotě HLB do 9 převládá lipofilní charakter tenzidu, hodnoty 9–11 odpovídají vyváženému charakteru a při hodnotách nad 11 převládá hydrofilita. Používají se jako emulgátory, smáčedla a solubilizátory k přípravě a fyzikální stabilizaci disperzí a při převádění špatně rozpustných léčivých látek do roztoků. Tenzidy se hromadí na fázovém rozhraní tak, že jejich hydrofilní část směřuje k hydrofilnějšímu a lipofilní k méně hydrofilnímu prostředí. Přitom dochází ke snížení povrchového napětí na fázovém rozhraní. Toho lze využít k přípravě a stabilizaci emulzí, kdy tenzidy slouží jako emulgátory. Je-li koncentrace tenzidu vyšší, mohou ve vodném prostředí jejich molekuly asociovat za vzniku uspořádaných micel s lipofilním vnitřkem a hydrofilním vnějším povrchem. V prostředí lipofilních kapalin, např. olejů, se mohou tvořit „obrácené“ micely, tj. vně lipofilní a uvnitř hydrofilní. Určité množství (do 10% vztaženo na hmotnost tenzidu) špatně rozpustného léčiva se může ve vnitřním prostředí micel rozpouštět za vzniku „micelárních roztoků“. Ionogenní tenzidy se podle charakteru svých skupin dělí na kationoidní (sem patří výše zmíněné kvarterní amoniové sloučeniny), anionoidní (soli monoesterů kyseliny sírové s vyššími alifatickými alkoholy, např. sodné soli laurylsulfátu, hexa- a oktadecylsulfátu, alkylsulfonátů, jako je sodná sůl hexadecylsulfonové kyseliny nebo kyseliny dioktylsulfantarové) a amfoterní (lecithiny, želatina nebo amidoalkylbetainy). Nejpočetnější skupinu tvoří neionogenní tenzidy (vyšší alifatické alkoholy, jejich ethery s polyethylenglykolem, lanolin, cholesterol, estery cholesterolu, ethery polyethylenglykolu s glyceridy vyšších mastných kyselin a polyoxyetylované oleje, „polysorbáty“ = estery sorbitanu s vyššími mastnými kyselinami a jejich polyoxyderiváty, blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu, estery glykolu nebo propylynglykolu a vyšších mastných kyselin).

Látky zvyšující viskozitu stabilizují lékové formy tvořené disperzemi omezením Brownova pohybu dispergovaných částic a tím i zabráněním jejich agregace. Patří mezi ně přírodní polysacharidy (arabská guma, tragant, algináty, hyaluronát, škroby), modifikované celulosy (methylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa), karboxymethylovaný škrob, želatina, některé polymery (polyvinylpyrrolidon – „povidon“, polyvinylalkohol – „poviol“, polymery akrylové kyseliny – „karbopoly“, polymery methakrylové kyseliny a methyl methakrylátu. Ve vyšších koncentracích se používají jako základ hydrofilních gelů.

- ◆ Některé pomocné látky v pevných a topických léčivých přípravcích mohou ovlivňovat **biologickou dostupnost** léčivé látky. Při výrobě tablet a tobolek (kapslí) se používají **plniva** vytvářející hmotu přípravku, dále **pojiva**, **rozvolňovadla**, **kluzné látky** a případně i **absorbenty a regulátory vlhkosti**. Při výrobě potahovaných tablet se používají ještě **leštiva a filmotvorné a potahové látky**. Biologická dostupnost topických přípravků závisí na průstupu léčiva přes kůži, k jejímu urychlení slouží přídavky **urychlovačů penetrace**.

Obsah účinných látek v tabletách může někdy být i menší než 1 mg. Kdyby se tyto látky přímo lisovaly, byl by objem tablet velmi malý. To by komplikovalo výrobu i balení tablet, stejně jako pacientovu manipulaci s nimi. Z tohoto důvodu se účinná látka mísí s **plnivými** (fillers), inertními látkami, které vyplňují objem přiměřeně velkých tablet. Volí se tak, aby kromě funkce výplně objemu tablety přispívaly ke zlepšení vlastností tabletové směsi (tokové a lisovací vlastnosti tabletoviny, absorpce a regulace obsahu vlhkosti) i hotových tablet (mechanická pevnost, rozpadavost a rozpustnost). Jako plnivo se nejčastěji používá laktosa (různé typy: bezvodá – tam, kde je přítomnost vody nežádoucí; hydrát, kde voda nevádí; laktosa sušená v rozprašovací sušárně – tvořená dobře „tekoucími“ sférickými aglomeráty krystalických i amorfních částic), jiné cukry (sacharosa a její směsi s invertním cukrem nebo modifikovanými dextransy – hlavně ve „žvýkacích“ tabletách, mannitol), dále pak mikrokrytalická celulóza, škroby a modifikované škroby, ale i některé anorganické soli (uhličitan hořečnatý nebo vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát a fosforečnan vápenatý).

Pojiva (binders) slouží ke zlepšení vzájemné adheze částic tabletoviny, nesmí však bránit rozpadu tablety a uvolnění účinné látky. Při přímém lisování směsi do tablet se uplatňují suchá pojiva, která současně slouží jako plniva. Přípravuje-li se nejprve granulát (viz dále) a teprve ten lisuje do tablet, mohou se pojiva přidávat i ve formě roztoků nebo gelů. Vhodnými „mokrými“ pojivy jsou zejména přirozené nebo modifikované polysacharidy i syntetické polymery, které byly zmíněny výše mezi látkami zvyšujícími viskozitu.

Pevně slisované tablety by mohly procházet zažívacím traktem beze změny, aniž by se z nich uvolnila účinná látka. Aby se tak nestalo, přidávají se do tablet **rozvolňovadla** (disintegrants), která zajistí jejich rozpad. Mechanismus jejich účinku může být různý. Některá rozvolňovadla vytváří v tabletě síť mikrokanálek, jimiž ve vlhkém prostředí GI traktu proniká do jádra tablety voda, která naruší síly odpovědné za adhezi částic. Mezi tento typ rozvolňovadel patří především škrob, mikrokrytalická celulóza a formaldehydem sesíťovaný kasein. Jiná rozvolňovadla jsou tvořena částicemi, které při styku s vodným prostředím bobtnají a tím tabletu roztrhnou. Patří mezi ně jiné polysacharidy, jako agar, algináty a rostlinné gummy. U některých látek se na rozvolňovací účinku mohou podílet oba mechanismy (škroby modifikované esterifikací kyselinou glykolyovou). V šumivých tabletách se jako rozvolňovadla používají směsi kyseliny vinné nebo citronové a hydrogenuhlčitanu sodného, které v přítomnosti vody uvolňují oxid uhličitý. Do suché tabletoviny se přidávají až těsně před lisováním, aby nedošlo k jejich předčasnému rozkladu.

Kluzné látky (glidants) slouží ke zlepšení tokových vlastností tabletoviny před lisováním do tablet tím, že snižují tření mezi částicemi tabletové směsi. Zamezují tím vytváření prázdných míst („mostů“) v nasypaných tabletovacích lisů i lisovacích matricích a tím zajišťují větší hmotnostní i obsahovou rovnoměrnost tablet. Patří mezi ně zejména škrob, talek (mastek), koloidní oxid křemičitý a stearan hořečnatý. Kluzné látky mohou současně sloužit i jako **antiadhezivní látky** (lubricants, antiadherents), které se používají ke snížení frikčních sil mezi tabletovinou a kovovými povrchy. Brání tak nalepování tabletoviny na razníky a raznice (matrice) tabletovacích lisů a současně působí i jako kluzné látky.

Absorbenty se většinou používají v případě, kdy složkou tablety má být kapalná nebo polotuhá látka. V takovém případě se látka rozpustí a roztok nasákne do vhodného absorbentu. Pevný absorbent s účinnou látkou se pak dále zpracovává jako kdyby šlo o prášek léčivé látky. Jako absorbenty mohou být použita mnohá běžná plniva, dále pak různé porézní minerální látky, jako je kaolin nebo bentonit. Je-li kapalná složka těkavá (nitroglycerin apod.), pak se může jejím ztrátám odpařováním zabránit přidávkou **fixačních látek**, jako jsou např. polyethylenglykoly. Zvláštním typem absorbentů jsou regulátory vlhkosti, jako je silikagel. Ten se přidává do tabletoviny v případě, že léčivá látka je silně hygroskopická.

Potah tablet může plnit řadu funkcí. Může zabránit nepříjemným chuťovým vjemům, zvyšovat stabilitu, popř. regulovat rychlost uvolňování léčiva. Dříve se k potahování tablet používal roztok sacharosy obsahující arabskou gumu a želatinu a případně i škrob. Nověji se tablety potahují filmotvornými látkami, jakými jsou zejména kopolymery esterů kyseliny akrylové a methakrylové (chráněný název Eudragit), polyvinylpyrrolidon a některé deriváty celulózy (ethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, acetylovaná a ftaloylovaná celulóza). Některé potahové látky se nerozpouštějí v kyselém prostředí, jaké je v žaludku, ale až v mírně alkalickém prostředí ve střevech. Při jejich použití se získá „enterický“ potah, který chrání účinné látky tablety před kyselou hydrolýzou v žaludku a zlepšuje tak účinnost podání. Takovou potahovou látkou je šelak, který je však v současné době nahrazován modifikovanými celulosami (ethylcelulóza, ftalát hydroxypropylcelulózy) nebo vhodnými „enterosolventními“ polymery (acetylovaný a ftaloylovaný polyvinylalkohol, Eudragity).

- ◆ **Mezi látky upravující smyslové vjemy** patří jednak farmaceutická barviva, dále látky upravující chuť a pach, popř. látky upravující osmotický tlak.

Farmaceutická barviva zlepšují vzhled léčivých přípravků a současně napomáhají k jejich rozlišování. Mohou být integrální součástí léčivého přípravku nebo pouze složkou potahu. Používat se smí jen několik organických barviv a anorganických pigmentů (oxid titaničitý, oxidy železa). Podmínky povolování barviv jsou ve farmacii velmi přísné, takže se při výrobě léčiv paradoxně nesmí používat některá barviva schválená pro přibarvování potravin.

Chuťová a pachová korigencia se používají zejména k úpravě přípravků pro děti. Hořká a někdy i slaná nebo kyselá chuť léčiva se maskuje přidávkou sacharosy a různých sladkých sirupů, naopak příliš sladká chuť se zmírňuje přidávkou malého množství hořkých látek. Vnímání chuti lze upravit i přidávkou látek zvyšujících viskozitu nebo zpracováním do formy emulzí (rybí olej). K úpravě nepříjemného pachu léčiv slouží různé éterické oleje. Problémy nevhodné chuti nebo nepříjemného pachu lze řešit i potahováním tablet nebo nahrazením tablet želatinovými kapslemi

Injekce a zejména infuze mají být isotonické, tj. mít stejný **osmotický tlak** jako krev. Kdyby měly osmotický tlak nižší (byly by hypotonické), pak by po intravenózním podání docházelo k narušení krvinek a hemolýze, popř. vzniku trombů; intramuskulární nebo subkutánní podání by bylo bolestivé a docházelo by k nekrotizacím. Podobně bolestivé by mohlo být podání očních léků, pokud by nebyly isotonické s obsahem spojivkového vaku. K úpravě osmotického tlaku parenterálních přípravků se používá chlorid sodný nebo glukosa, v očních přípravcích chlorid sodný nebo dusičnan draselný.

Stejně jako u léčivých látek jsou i u pomocných látek kladeny velké nároky na kvalitu. Požadavky na kvalitu excipientů jsou specifikovány v lékopisech. Různé firmy dnes nabízejí pro vývoj a výrobu léčivých forem excipienty v lékopisné kvalitě připravované v souladu se zásadami SVP. Výroba schválených excipientů je finančně výhodná, protože umožňuje vysoké zhodnocení relativně levných surovin.

Jednotlivé lékové formy a jejich výroba

Parenterálními přípravky jsou injekce nebo infuze. Parenterální přípravky nesmí obsahovat viditelné pevné částice a musí být sterilní.

Je výhodné, když parenterální přípravky jsou k dispozici ve formě pravých nebo koloidních roztoků připravených k okamžitému použití ve formě injekce nebo koncentrátu k naředění (fyziologickým roztokem, 5% roztokem glukosy apod.) na infuzi (hotové infuze by byly příliš objemné). Omezená stálost některých léčivých látek někdy ale nedovoluje, aby byly přechovávány ve formě roztoku. V takovém případě bývají injekce vyráběny ve formě sterilních pevných prášků, které se před použitím rekonstituují přidávkou vody pro injekci. Zatímco kapalné nebo rekonstituované injekce pro přímou intravenózní aplikaci mají být tvořeny vodnými roztoky s pH a osmotickým tlakem shodným s krví, koncentráty pro infuze (infundibilia), které se před podáním mnohonásobně ředí, mohou být tvořeny i roztoky o jiné aciditě a tónicitě, léčivé látky mohou v nich být dokonce rozpuštěny v organických rozpouštědlech. Injekce aplikované podkožně nebo do svalu mohou být tvořeny i roztoky nebo emulzemi léčivé látky v olejích.

Parenterální přípravky musí být **sterilní**. Sterilita sama však nestačí, parenterální přípravky nesmí být ani **pyrogenní**, tj. nesmí obsahovat látky vyvolávající horečku. Takovými látkami jsou tzv. endotoxiny, což jsou liposacharidy buněčných stěn některých bakterií, které se mohou uvolňovat do prostředí nejen z živých, ale i usmrcených (např. sterilizací) mikroorganismů.

Sterilizace se může provádět působením „suchého“ (např. vyhříváním na 160°C po dobu 60 minut) nebo „vlhkého“ tepla, kdy se předměty vyvařují nebo se na ně působí nasycenou vodní parou. Účinek je vyšší a doba sterilizace kratší, jestliže se sterilizace provádí v autoklávech za zvýšeného tlaku (0,12 – 0,13 MPa), který umožní teplotu zvýšit na 120-134°C). Sterilizace teplem je vhodná pro obaly a nástroje, avšak jen málo léčivých přípravků lze takto sterilovat. Alternativou je sterilizace chemická (nejčastěji plynným ethylenoxidem), ultrafialovým nebo ionizujícím zářením. Při výrobě injekcí se však nejčastěji používá sterilizace filtrace roztoků přes mikrofiltry o velikosti pórů 0,2 μm (zachycují bakterie), popř. 0,07 – 0,12 μm (zachycují i viry). To, že se během výroby provedla sterilizace není ještě důkazem, že přípravek je skutečně sterilní, jednoznačný důkaz sterility poskytne až výsledek zkoušky na nepřítomnosti mikroorganismů a pyrogenních látek. Odstranění pyrogenů (endotoxinů) je složitější. Pyrogeny prochází póry mikrofiltrů, odstranily by je až ultrafiltrační membrány s ještě menšími póry. Některé materiály filtrů, nebo i aktivní uhlí, mohou však pyrogeny zachycovat adsorpcí. Z obalů, pomůcek a nástrojů lze pyrogenní látky odstranit působením tepla, přitom je však třeba vyhřívát předměty až na 250°C. Z vody se odstraní pyrogeny při reverzní osmóze nebo destilací, takto připravenou apyrogenní vodou pak lze z některých materiálů odstranit pyrogenní látky oplachem.

Výroba injekcí a koncentrátů pro infuze je nesmírně náročná s ohledem na požadavky na sterilitu prostředí, zejména v případě, že nelze provádět finální sterilizaci hotových vyrobených hotových přípravků teplem nebo zářením.

Aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci, musí se výroba parenterálních přípravků provádět za přísně kontrolovaných podmínek v „čistých prostorách“, tj. v prostředí prakticky zbaveném pevných částic a mikroorganismů. Aseptičnost prostředí je udržována účinnými vzduchotechnickými (mírný přetlak a častá výměna filtrovaného vzduchu, vzduchotechnicky ošetřené vstupy personálu a materiálu) i organizačními opatřeními (omezený přístup, speciální oblečení, krytí vlasů a vousů, apod.). V některých případech se určité výrobní operace provádí v izolátorových boxech, které jsou obsluhované zvenčí.

Z technologického hlediska je však výroba kapalných roztokových injekcí a koncentrátů pro infuze dosti jednoduchá. Léčivá látka se rozpustí v menším množství rozpouštědla (vody pro injekce apod.), přidají se pomocné látky, po rozpuštění se doplní objem na předepsanou hodnotu a roztok se zfiltruje přes membránový filtr nebo soustavu filtrů o různé porozitě. Tím se získá sterilní roztok, který se plnicím zařízením asepticky rozplňuje do čistých sterilních lahviček z bílého nebo tmavého skla. Lahvičky se zazátkují sterilními zátkami z biologicky inertní pryže a zátky zajistí proti otevření hliníkovými plíšky – pertly. Na materiál lahviček i zátek jsou kladeny vysoké nároky, sklo ani pryž zátek se nesmí injekčním roztokem vyluhovat. Po zapertlování se lahvičky opatří štítky a zabalí. Dříve se většina injekcí plnila do skleněných ampulí, které byly nejprve manuálně a později automaticky zatavovány. Ampule byly z tenkého skla, aby se mohl vršek po naříznutí odlomit. Přitom však hrozilo rozbití a poranění ošetřujícího. Ve snaze ještě více zjednodušit manipulaci a zvýšit bezpečnost nemocničního personálu i pacientů se některé injekční přípravky nyní plní přímo do jednorázových injekčních stříkaček.

Některé látky nejsou tak stálé, aby mohly být přechovávány v roztoku. V takovém případě se injekce a koncentráty pro infuze podrobí lyofilizaci, sušení ve zmrzlém stavu. Sterilní roztok léčiva se asepticky rozplní do lahviček, na něž se nasadí speciální lyofilizační zátky. Ty mají ve spodní části vybrání, které dovoluje obsah lahvičky s nedotlačenou zátkou evakuovat. Pak se roztok v lahvičkách zmrazí ochlazením na -35 až -45°C a obsah se evakuuje, aby led vysublimoval. Lahvičky se při sublimaci („primárním sušením“) mohou přihřívát, protože obsah se sublimačním teplem ochlazuje, teplota však nesmí překročit eutektickou teplotu, při níž roztok taje. Po vysublimování ledu se obsah dosušuje, obvykle při $20-40^{\circ}\text{C}$ („sekundární sušení“), aby měl předepsaný obsah vlhkosti. Nakonec se kontejner s lahvičkami zavzdušní (místo sterilního vzduchu se k tomu mohou použít inertní sterilní plyny), lahvičky uzavřou mechanickým dotlačením zátek, zapertlují, opatří štítky a vloží do obalů. Při lyofilizaci se k léčivé látce mohou přidávat pomocné látky, které vytváří objem lyofilizátu (mannitol, laktosa), popř. ochranné látky, které mohou lyofilizát stabilizovat nebo zabránit poškození některých léčiv, která nesnáší zmrazení (např. trehalosa při lyofilizaci bílkovin). Stabilitu lyofilizovaných látek lze zvýšit i specifickým provedením lyofilizace, tzv. anealací, kdy se místo amorfního získává krystalický nebo alespoň částečně krystalický produkt. Alternativou k lyofilizaci je sušení na rozprašovací sušárně a sterilní rozplňování prášků. Tato technika je velmi náročná na dodržování podmínek zaručujících stabilitu léčiva, reprodukovatelnost a aseptičnost výroby. Možné je i aseptické rozplňování prášků získaných krystalizací nebo jinou technikou. Přitom se však obvykle musí sterilizovat finální přípravek, buď účinkem chemických sterilizačních látek (ethylenoxid) nebo zářením.

Sterilní suspenze pro injekce se připravují buď aseptickým mísením sterilního prášku (získaného na rozprašovací sušárně nebo sterilní krystalizací) a sterilního vodného vehikula (zfiltrovaný roztok stabilizujících a konzervačních látek ve vodě pro injekce) nebo se smísí dva sterilní roztoky, přičemž se suspenze vysráží. Prvním způsobem se např. připravuje injekce se suspenzí penicilinu G, druhým suspenzí injekce testosteronu. Mixováním dvou nemísících se sterilních kapalin se připravují i injekční emulze (tuková emulze pro parenterální výživu).

Výroba perorálních přípravků je méně náročná než výroba injekcí, pokud jde o aseptičnost. Většinou však bývá mnohem složitější po technologické stránce.

Perorální kapalně přípravky, jako jsou „kapky“ a sirupy (pro dětské pacienty) jsou tvořeny roztoky, suspenzemi a emulzemi léčivých látek. Vyrábí se rozpuštěním, suspendováním nebo emulgováním léčivé látky ve vodě nebo vodných roztocích pomocných látek (povrchově aktivní látky, cukry nebo jiná chuťová korigencia, látky upravující aciditu, konzervační látky, barviva apod.), popř. ethanolu, filtrací a rozplněním do primárního obalu (obvykle lahvičky), uzavřením standardním nebo kapacím uzávěrem, popř. bezpečnostním uzávěrem, který malé děti nedovedou otevřít, opatřením obalu štítkem a vložením spolu s příbalovým letákem do sekundárního obalu (krabička). Mezi kapalně přípravky patří i nálevy a odvary, za tepla získané vodné výluhy léčivých bylin a tinktury a extrakty, připravované vyluhováním bylin ethanolem, vodou nebo vodným ethanolem a případným zahuštěním. Extrakty mohou být také odpařeny do sucha nebo vysušeny na rozprašovací sušárně. Takto zpracované se pak používají jako stabilní polotovary pro přípravu tinktur a léčivých sirupů.

Nejstarší pevnou lékovou formou léčivých látek byly **dělené prášky**. Byly to rozvážené léčivé látky nebo jejich homogenní směsi s pomocnými látkami balené do sáčků. Prášky se pak rozpustily nebo rozmíchaly ve vodě s níž se vypily. Některá léčiva s nepříjemnou chutí se navrhovala do chuťově inertních **oplatkových tobolek (kapslí)**, které pacient polykal.

Oplátkové tobolky se používaly ještě v 50. letech 20. století. Plnily se zprvu v lékárnách („Harburn“, prášek proti horečnatým onemocněním obsahující chinin), později je dodávali výrobci léčiv již naplněné (Harbureta). Polykání velkých oplatkových tobolek činilo řadě pacientů potíže. Byly proto postupně nahrazovány **tvrdými želatinovými tobolkami** vyráběnými z čisté želatiny s přísadkou plastifikátorů (nejčastěji glycerin, může to však být i sorbitol nebo propylenglykol). Množstvím plastifikátoru je určena „tvrdost“. Tvrdé tobolky obsahují 0,3-1% plastifikátoru. Vedle toho může být do želatinové hmoty přidáváno i menší množství cukru a povolená barviva. Po vysušení obsahují tobolky 6-10% vody. Od doby, kdy prokázal přenos bovinní spongiformní encefalopatie („nemoc šílených krav“) na lidi, se želatina určená na tobolky nesmí vyrábět z hovězích kostí a kromě toho se musí pečlivě testovat, aby bylo zaručeno, že neobsahuje infekční priony.

Oplátkové i tvrdé želatinové tobolky jsou dvoudílné. Spodní část se naplní léčivou látkou nebo její směsí s plnivem a kapsle se uzavře kloboučkem. Po polknutí v žaludku tobolky nabobtnají, změknou a léčivá látka se z nich uvolní. Působením formaldehydu lze želatinu vytvrdit tak, že odolá působení žaludeční šťávy. Z tvrzené tobolky se léčivo uvolňuje až v mírně alkalickém prostředí ve střevech. Upravená tobolka má odolávat 2-3 hodiny působení žaludeční šťávy (0,1 M HCl), při neutrálním až mírně alkalickém pH a v přítomnosti pankreatických enzymů se naopak má do 1 hodiny rozpadnout. Formaldehydem tvrzené tobolky to vždy nesplňovaly. Tvrzení proto bylo nahrazeno nanášením „enterosolventního“ (až ve střevech se rozpouštějícího) potahu na tobolku.

Do tobolek se na automatickém plnicím zařízení plní prášek léčivé látky, který může být upraven rozemletím na vhodnou velikost a/nebo smísen s plnivem. Rozemleté částice mají lepší tokové vlastnosti, takže se plní do tobolek snáze než některé formy krystalků látky a tobolky mají lepší obsahovou rovnoměrnost. Pro další zlepšení tokových vlastností se k práškovitému léčivu nebo jeho směsi s plnivem přidávají kluzné látky. Po důkladném promísání a zhomogenizování se směs rozplňuje. Plnicí zařízení nejprve usadí prázdné tobolky ve vertikální poloze, zvedne klobouček a spodní část zaplní určeným množstvím prášku s léčivem. Pak stroj tobolku uzavře kloboučkem, zajistí proti otevření a vytlačí z lůžka. Zábranou proti samovolnému otevření je nejčastěji opatření tobolky „páskem“ (banding), tj. nanášením horkého roztoku želatiny na rotující kapsli. Přitom se mezi kloboučkem a tělem tobolky vytvoří želatinový uzavírací proužek. Jinou možností je „zapečetění“ (sealing), tj. zvlhčení styčné plochy spodní části a víčka ethanolem a vysušení. Některé tobolky se uzavírají pouze zatlačením kloboučku, který má po celém obvodu dovnitř vypouklý vrub, do spodní části, která je opatřena vybráním, do něhož vrub kloboučku zapadne. Hotové naplněné tobolky mohou být potišťeny. Moderní automatické kapslovací zařízení dokáže naplnit a uzavřít i statisíce tobolek za hodinu.

Vedle tvrdých tobolek se používají i **měkké želatinové tobolky**. Plní se do nich kapalně přípravy.

Měkké želatinové tobolky se mohou používat pouze pro kapalně přípravy obsahující nanejvýš 5% vody. Jsou to zpravidla roztoky nebo suspenze léčivých látek ve vehikulech olejovitého charakteru (jedlé oleje, syntetické a polosyntetické estery glycerolu) nebo v nízkomolekulárních polyethylenglykolech (PEG 400, 600). Tobolky nejsou dodávány jako polotovary, ale vytvoří se z želatinové hmoty obsahující větší množství plastifikátoru přímo v plnicím stroji. Stroj pak do tobolky nastříkne určené množství kapaliny a uzavře plnicí otvor.

Hotové tobolky se mohou nasypat do lahviček, nejčastěji se však uzavírají do „**blistrů**“ tvořených lisováním vytvarovanou plastovou nebo hliníkovou folií, na níž je přivařena rovná folie.

Blistrovací zařízení přitom nejprve kapsle vloží do výdutí vytvarované folie. Ta bývá nejčastěji z PVC. PVC folie se za tepla dobře tvarují a dobře uzavírají, jsou však částečně propustné pro vlhkost a kyslík, což může negativně ovlivňovat stabilitu zablistrovaných přípravků. Pro léčiva citlivá na vlhkost se proto používají folie z PVDC (polyvinylidendichlorid) nebo laminovaného hliníku. Nově bylo technicky dořešeno blistrování léčiv do folií z polypropylenu, který je rovněž pro vodní páru málo propustný a přitom z ekologického hlediska vhodnější než chlorované polymery. Po vložení tobolky se spodní část blistru překryje rovnou, obvykle hliníkovou, potišťenou folií, která je na spodní straně laminována tenkou vrstvičkou plastu. Tlakem a zahřátím se obě folie pevně spojí. Hotové blistry se pak balí do sekundárních obalů, kterými obvykle jsou potišťené kartonové krabičky.

Plnění tvrdých tobolek může být usnadněno, jestliže se místo prášku použije **granulát** tvořený většími částicemi obsahujícími léčivo a pomocné látky.

Granulát se může připravovat buď **suchou** nebo **mokrou granulací**. Při **suché granulaci** se léčivá látka smísí s pomocnými látkami a směs se slisuje do velkých tablet („briket“) nebo ve válcových kompaktoch (roller compactor) stlačí do plochých pásků. Aglomeráty se pak rozmělní na částice vhodné velikosti. Suchá granulace je technologicky jednodušší, je vhodná pro látky citlivé na vlhkost, nevýhodou je vyšší prašnost. Při **vlhké granulaci** se k práškovité směsi léčivých látek přidává vlhčivo. Tím může být voda nebo vodné roztoky, ale i organická rozpouštědla, jako je ethanol (v tomto případě musí být zařízení v nevybušném provedení). Po rozmíchání se ze zvlhčené hmoty připraví zrna granulátu protlačením přes síto nebo šterbinu. Následuje sušení, po němž se granulát zhomogenizuje a přesije. Tím se rozruší sekundární slepence vzniklé při sušení. Moderní fluidní granulátory umožňují provádět všechny operace mokré granulace v jednom zařízení. Nejprve se směs léčiva s pomocnými látkami důkladně promíchá v proudu studeného vzduchu vhněného do granulátoru. Po promíchání se na vznášející se částice nastříkuje vlhčící kapalina. Částice se přitom slepují na stále větší aglomeráty. Po dosažení požadované velikosti se studený vzduch nahradí teplým a granulát se vysuší. V jiných granulátorech se granulát suší mikrovlnami, výhodou je rychlé vysušení za relativně nízkých teplot a snížení prašnosti.

Nejlépe se do tobolek plní **pelety**, granulát tvořený částicemi kulovitého tvaru.

Pelety se získávají vytlačováním pastovité směsi pomocných látek s léčivem v extrudérech, rozsekáním vytlačované hmoty na válečky, jejichž tvar se pak zaoblí rotací v komoře sferonizéru. Nakonec se pelety vysuší a případně opatří vhodným potahem. Způsob přípravy, složení pelet, resp. druh a síla potahu ovlivňují rychlost uvolňování léčiva. U některých moderních léčivých přípravků se dosahuje dlouhodobého uvolňování léčiva tím, že se kapsle naplní směsí několika druhů pelet.

Tablety jsou nejběžnější pevnou lékovou formou. Vyrábí se buď **přímým lisováním** směsi léčiva s pomocnými látkami nebo **lisováním granulátu** připraveného suchou nebo mokrou granulací.

Předchůdcem tablet byly **pilulky**, které se připravovaly ručně rozmícháním zvlhčené směsi léčiva s plnivými a dalšími pomocnými látkami, vyválením, rozřezáním válečkou na kousky, zakulacením a vysušením, popř. dražováním cukerným roztokem. Jiné typy se vyráběly i odléváním nebo odkapáváním taveniny do chladicí kapaliny.

Nejjednodušším a tedy i nejlevnějším postupem výroby tablet je **přímé lisování** práškovité směsi léčiva s pomocnými látkami.

Léčivá látka není přitom vystavena působení vlhkosti ani vyšších teplot při sušení. Obsah rozkladných produktů je proto nižší, stabilita léčiva vyšší. Uvolňování léčiva z tablety (disoluce) je jednostupňové, tableta se přímo rozpadá na primární částice léčivé látky. Přímé lisování však nelze použít pro všechna léčiva. Prášková směs, zejména pokud v ní převažuje účinná látka, bývá špatně lisovatelná, popř. může mít špatné tokové vlastnosti. Na závadu může být i elektrostatický náboj částic. Raznice (matrice) tabletovacího lisu nemusí být práškovou směsí rovnoměrně zaplněny a výsledkem pak jsou nepřijatelně velké rozdíly v hmotnosti tablet. Jindy mohou velké rozdíly v sypané hmotnosti složek způsobit, že jejich směs není homogenní. V takovém případě nadměrně kolísá obsah účinné látky v tabletě.

Ze zmíněných důvodů je v mnoha případech nutné připravovat tablety **lisováním granulátu**.

Granuláty jsou polotovary, jejichž příprava suchou nebo mokrou granulací byla zmíněna při plnění tobolek. Tablety připravené lisováním granulátu mají rovnoměrnější složení a lepší mechanické vlastnosti než tablety získané přímým lisováním. Jejich rozpad v žaludku nebo střevěch je dvoustupňový: tableta se nejprve rozpadne na granule a ty se pak rozloží na primární částice.

Tablety se lisují v excentrických výstředníkových nebo rotorových (rotačních) lisech s jednou nebo více raznicemi (matricemi). Raznice jsou opatřeny horním a dolním razidlem (razníky, trny) z vysoce kvalitní nerezové oceli, která může být potažena vrstvičkou polymeru s antiadhesivními vlastnostmi (silikony, teflon).

Raznice se pomocí násypky naplní práškovou směsí nebo granulátem, pak se tabletovina tlakem horního a dolního razidla slisuje. Výlisek je pak z raznice vytlačen a postup se opakuje. Některé stroje umožňují i výrobu vícevrstevných tablet.

Výlisky z tabletovacího lisu se někdy používají přímo jako takové, jindy slouží jako polotovar (jádro) k přípravě **potahovaných tablet (obduket)**.

Potahování se dříve provádělo v dražovacích bubnech, jako potahy se přitom používaly roztoky sacharosy. Dnes se jádra tablet potahují roztoky filmotvorných látek. Ty se nanášejí postříkem na jádra vznášející se v proudu vzduchu ve fluidním potahovacím zařízení. Hotová tableta se nakonec balí do primárních obalů. Těmi mohou být lahvičky, dnes však častěji blistry (viz balení tobolek). Dříve se místo plastových nebo hliníkových blisterů používaly celofánové obaly.

Topické léčivé přípravky jsou v převážné míře určeny pro neinvazivní aplikaci na kůži (kutánní přípravky), nehty, popř. i vlasy, mohou však být aplikovány i do očí nebo na různé sliznice (nosní, poševní, střevní). Způsobu použití odpovídají různé formy přípravků. Vyrábí se rozpuštěním, suspendováním nebo emulgováním léčiva v kapalném, čípkovém, masťovém, gelovém apod. základu (vehikulu).

Nejčastější lékovou formou **kutánních (kožních) kapalných topických přípravků** jsou **lotia** (český farmaceutický název „omývadla“), která mohou být roztoková, emulzní nebo suspenzní. Dalšími typy jsou **léčivé mycí gely a šampony** a také „**tekuté zásypy**“, koncentrované tixotropní suspenze s obsahem tuhé fáze dosahujícím až 50%. Mezi topické kapalnými přípravky patří i **oční, nosní a ušní kapky** (instilace). Vehikulem je v nich nejčastěji voda nebo vodné roztoky, dále pak různě koncentrovaný vodný ethanol, popř. vícesytné alkoholy, jako je propylenglykol nebo glycerin. Výroba je v podstatě stejná jako v případě perorálních kapalných přípravků. Poněkud větší nároky na technologii přináší výroba snad jen v případě, že kapalným přípravkem je dodáván ve formě nasáklých papírových, gázových nebo polymerních polštářků nebo houbiček. Požadavky na sterilitu nejsou většinou příliš vysoké, sterilita je však vyžadována u přípravků určených pro ošetření vážnějších poranění kůže a očních kapek.

Další skupinu topických léčiv tvoří **polotuhé kutánní přípravky**. **Masti** obsahují léčiva rozpuštěná nebo suspendovaná v lipofilním nebo hydrofilním masťovém základě. V **pastách** je zvýšené množství pevného podílu. **Krémy** jsou emulzní přípravky, jejichž základem je emulze typu voda v oleji (w/o) nebo olej ve vodě (o/w). Na rozdíl od mastí nejsou krémy nikdy průsvitné, ale mají smetanový vzhled. **Gely** jsou polotuhé systémy tvořené trojrozměrnou sítí přirozených nebo syntetických polymerů, v níž je uzavřena kapalná fáze.

Masti se vyrábí dvěma základními postupy. První spočívá v zahřátí základu na 60-80°C. Vznikne tavenina, k níž se přimísí další složky a vše se za míchání nechá zchladnout. Rychlost míchání při chladnutí musí být omezená, aby nedošlo k našlehání pěny, tj. vmíchání vzduchu do tuhnutí směsi. Druhý se způsob používá v případě léčiv, která nejsou tepelně stálá a spočívá ve vmíchání léčiva do masťového základu za studena. Pokud se léčivo v základu nerozpouští, připraví se jemná disperze v koloidním mlýnu, štěrbínovém nebo ultrazvukovém homogenizátoru apod.

Pasty se vyrábí stejně jako suspenzní masti, větší nároky jsou však přitom kladeny na účinnost míchání a homogenizace. Při přípravě **krémů** se vodní a lipidická fáze zahřeje každá zvlášť na teploty 60-80°. Lipidická fáze se přitom zahřeje na teplotu o 5°C vyšší než je bod tání nejdříve tající složky, vodní fáze se zahřeje na teplotu o 5°C nad teplotu lipidické fáze. Ve vodné fázi se rozpustí vodorozpustné složky, v lipidické složky rozpustné v oleji, přidají se emulgátory a pak se za míchání zvolna přidává tuková fáze do vodní (při přípravě emulze typu o/w) nebo naopak vodní fáze do olejové. Emulze se dobře rozmixuje a pak se nechá chladnout za opatrného míchání, aby nedošlo k našlehání na pěnu.

Gely se mohou připravovat dispergováním polymerní složky v horké kapalné fázi. Vznikne nepravý roztok, který při ochlazení zhoustne na gel.

Hotovými polotuhými kutánními přípravky se plní kelímky a tuby. Tubičky mohou být z hliníku, potaženého nebo laminovaného hliníku, popř. plastu, výběr materiálu je určen kompatibilitou přípravku.

Speciálními kutánními přípravky jsou **léčivé náplasti**. Jejich výhodou je možnost ovlivnění dávky léčiva plochou aplikovanou náplastí a dlouhodobý účinek. Doba účinku je určena u nejjednodušších typů rychlostí průniku léčiva přes kůži, u novějších typů rychlostí difuze léčiva z matrice, v níž je léčivo dispergováno, nebo difuze přes polopropustnou polymerní membránu. Tak např. nitroglycerin aplikovaný pod jazyk zajišťuje velmi rychlý nástup účinku při srdečním záchvatu, odkud se rychle vstřebává, působení je však krátkodobé. Při použití nitroglycerinové masti trvá účinek 4-8 hodin, nitroglycerinové náplasti zajišťují profylaktické působení nitroglycerinu po dobu 24 hodin. V nejjednodušších náplastech je léčivo dispergované přímo v adhesivní složce náplasti nanášené na vnější krycí folii. Nové typy léčivých náplastí představují už poměrně sofistikovaný systém podávání léčiva. Příkladem může být např. náplast Transderm-Scop (Novartis) obsahující skopolamin. Náplast se používá k prevenci mořské nemoci a podobných kinetóz a její účinek trvá asi 30 hodin. Její základ tvoří léčivo dispergované ve vysoce propustné matici, kterou z jedné strany lemuje vnější nepropustná folie, z druhé strany makroporézní membrána, která řídí rychlost difuze léčiva. Posledními vrstvami je pak adhesivní vrstva, kterou se náplast přilepí na kůži a krycí folie, která se před aplikací odstraní. Různé firmy používají k výrobě svých léčivých náplastí různé postupy, základním principem je postupné nanášení vrstev na vnější folii. V poslední době jsou zkoušeny speciální „náplasti“ s **mikro Jehličkami** pro subkutánní podávání léčiv. Jde o soubor desítek nerezových mikro Jehel, které mohou proniknout do hloubky asi 600 µm, popř. o plastovou destičku se sérií dutých mikro hrotů, jejíž mechanické vlastnosti jsou zpevněny pokovením připojených k zásobníku léčiva. Soubor mikro Jehliček je nalepen na kůži. Po odtržení krycí fólie na vnější straně náplasti může být roztok léčiva vtlačen pod kůži. Mikro Jehličky jsou zkoušeny např. pro podávání insulinu. Podobný systém využívá k podkožní aplikaci vakcín modifikované tetovací zařízení.

Čípky se vyrábí buď lisováním nebo odléváním. Při výrobě lisovaných čípků se směs léčiva a práškového základu granuluje, popř. se léčivo přidává ke granulovanému základu a granulát se pak lisuje podobně jako tablety. Protože základ čípku bývá tukový, používá se zařízení, v němž je možné provádět granulaci a lisování za chladu. Při odlévání čípků se léčivo rozpustí nebo suspenduje v roztaveném základu (obvykle při cca 45°C) a tavenina se nalévá do forem. Hotové čípky se pak balí do blistrů. Moderní zařízení pracuje kontinuálně a čípky se odlévají přímo do primárních obalů (blistrů). Nejprve se ze dvou laminovaných hliníkových folií vytvoří vytvarováním za studena forma. Vytvarované folie se svaří tak, aby mezi nimi zůstaly plnicí otvory. Po naplnění roztavenou čípkovou směsí se plnicí otvory zavaří, odřízne se pruh s požadovaným počtem čípků, vytlačí číslo šarže a v chladícím tunelu se zablistrované čípky nechají zchladnout.

Aerosolové přípravky se začaly používat v 50. letech. Přípravky jsou tvořeny roztokem nebo jemnou disperzí účinné látky, která je plněna pod do hliníkových (obvykle potažených ochranným filmem) nebo plastových tlakových nádobek s rozprašovačem a ventilkem. Po stisknutí ventilkem se tlakem hnacího plynu kapalina rozpraší na aerosol. Některé nové aerosolové přípravky mají ventilkem, které umožňují přesné nastavení dávky léčiva. Hnací plyn může být nezkapalnitelný (dusík, oxid uhličitý, oxid dusný) nebo zkapalnitelný (dříve freony, nyní propan, butan, isobutan). Místo hnacího plynu mohou být aerosolové přípravky plněny i do nádobek s mechanickou pumpičkou. Rozpouštědlem může být i samotný zkapalněný hnací plyn, popř. jeho směs s jinými rozpouštědly, jindy může být rozpouštědlem nebo dispergační kapalinou voda a vodné roztoky, nižší alkoholy nebo octan ethylnatý a jejich směsi. Nádobky se plní tak, že se do nich nalije přípravek a po nasazení a zapertlování uzávěru s ventilkem se přes ventilek natlakují hnacím plynem. Používá-li se zkapalněný hnací plyn, plní se nádobka za normálního tlaku za teplot nižších než je bod varu hnacího plynu.

Podkožní implantáty umožňují dlouhodobé podávání léčiva, a to až po dobu několika let (např. implantát Norplant používaný jako antikoncepční přípravek uvolňuje levonorgestrel po dobu 5 let). Implantáty obsahují léčivo dispergované v biologicky inertním polymeru, z něhož se uvolňují difuzí. Alternativou jsou implantáty z biodegradabilních polymerů, jako jsou např. polyestery vznikající z kyseliny mléčné nebo glykolové. Léčivo se z nich uvolňuje při postupné hydrolytické degradaci polyesteru. Aplikace implantátů vyžaduje drobný chirurgický zákrok, obvykle jde o vpravení implantátu pod kůži (resp. nahrazení vyčerpaného implantátu novým). Používají se však i implantáty vpravované na místo vyoperovaného nádoru, které zvolna uvolňují protinádorové léčivo. To pak ničí zbytkové nádorové buňky v okolí vyoperovaného nádoru, ostatní tkáň však nepoškozuje. Pevné implantáty mohou nahrazovat speciální **injekce** se suspenzí mikrokuliček tvořených léčivem rozpuštěným nebo dispergovaným v biodegradabilním polymeru. Při postupném odbourávání polymeru se pak léčivo pomalu uvolňuje. Jiný typ injekčního implantátu je přípravek, jehož základ je zvolen tak, aby byl při mírně zvýšené teplotě (40-45°C) kapalný, ale při teplotách těla byl už polotuhý nebo tuhý. Implantáty a speciální injekce jsou vhodné pro podávání léčiv, která jsou účinná již ve velmi nízkých koncentracích (hormony a jejich analoga).

Zvláštním druhem implantátu jsou **stenty** uvolňující léčivo. Stenty jsou trubičky z pevného nerezového pletiva o průměru 2,5-4 mm a délce 15 – 28 mm. Vpravují se při angioplastice do ucpaných srdečních arterií. Mechanicky rozšiřují průřez ucpaných cév a zvyšují průtok krve do srdce. Problémem je, že takto rozšířené cévy postupně znovu zarůstají, dochází k tzv. restenóze. Použijí-li se však stenty uvolňující paklitaxel, pak se nové zarůstání arterií výrazně zpomalí. Při klinických zkouškách bylo např. zjištěno, že zatímco při použití čistě kovového stentu se po 6 měsících od angioplastiky znovu zmenšil průřez arterie o asi 20-23%, při použití stentu uvolňujícího paklitaxel to bylo pouze 2,7-4%. Paklitaxel zastavuje buněčné dělení, primárně se proto používá jako protinádorové léčivo.

Vývoj léčivých přípravků

Vývojem léčivého přípravku, tj. lékové formy účinné látky, se zabývají farmaceutičtí technologové. Vývoj začíná výběrem správných pomocných látek pro **formulaci** přípravku při **preformulačních** studiích. Při nich se nejprve studuje **kompatibilita** léčiva s vybranými farmaceutickými pomocnými látkami běžně používanými v dané lékové formě.

Při preformulačních studiích zaměřených na vývoj **pevných lékových forem** se připraví směsi léčivé látky s řadou různých excipientů (např. sterarar hořečnatý nebo vápenatý, kyselina stearová, talek, laktosa, hydratovaný a bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, kukuřičný škrob, mannitol apod.), a to jak za sucha, tak i v přítomnosti vlhkosti. Tyto směsi se zahřívají na vyšší teplotu (55°C resp. 40°C) po dobu 2 týdnů a pak se zjišťuje, zda se v nich nedošlo ke spečení, roztažení nebo zbarvení, vzniku zápachu, poklesu obsahu účinné látky a nárůstu množství nečistot. U **kapalných lékových forem** se vedle zkoušek kompatibility s běžnými složkami injekcí (alkoholy, cukry, soli) zjišťuje stabilita účinné látky v závislosti na pH a na přítomnosti těžkých kovů (s přidáním i bez přidavku chelatujících látek), vlivu přídavku antioxidantů (v atmosféře kyslíku a dusíku), konzervačních činidel, dále vlivu světla (vzorky v bezbarvých a hnědých lahvíčkách), kompatibility s materiálem zátek a možnost sterilizace teplem. Z fyzikálních parametrů se přitom sleduje vznik zbarvení a zákalu, popř. sraženiny, z chemických parametrů se zjišťují změny obsahu účinné látky a nečistot. Podobně tomu je i u **polotuhých lékových forem** jako jsou masti nebo gely. U těch se studuje kompatibilita léčivé látky s různými masťovými základy, polymery, tenzidy, konzervačními a dalšími látkami.

Zjištěné inkompatibility se vývojový pracovník snaží eliminovat použitím jiných excipientů, úpravou pH, změnou koncentrace účinné látky nebo množství excipientů a v krajním případě změnou lékové formy (např. náhradou kapalně injekce za lyofilizát). Na základě výsledků zkoušek kompatibility se pak navrhnou potenciálně vhodné formulace léčivého přípravku a procesy jejich výroby. Ty se odzkouší a u vyrobených přípravků se zjišťuje, zda mají požadované vlastnosti.

Jakmile jsou vybrány kompatibilní pomocné látky, pokračuje vývoj optimalizací složení a parametrů procesu výroby. Tak např. u kapalných injekcí se optimalizuje složení roztoku léčivé látky, pH, přídavky stabilizujících látek apod., u tablet poměr plniva, pojiva, rozvolňovačů a kluzných látek, střední velikost částic a distribuce velikostí částic, popř. polymorfni forma léčivé látky, způsob granulace i lisovací tlak, u polotuhých lékových forem velikost dispergovaných částic, konzistence a reologické vlastnosti (viskozita, mez tečení, tixotropie) apod. Vedle chemického složení se u hotových přípravků sleduje vzhled, popř. další smyslové charakteristiky (chuť, vůně) a jejich změny s časem (vznik zbarvení, zákalu nebo vylučování pevného podílu u kapalných přípravků), hmotnostní rovnoměrnost (tj. odchylky v hmotnosti jednotlivých tablet, tobolek, náplní lahvíček, tub apod.), obsahová rovnoměrnost (odchylky v obsahu účinné látky v přípravku), pevnost a otěr tablet, rozpadavost (rychlost rozpadu tablety za definovaných podmínek), disoluce (rychlost rozpouštění léčiva z tablet a tobolek za definovaných podmínek – např. při 37°C a stanoveném počtu otáček určitého typu míchadla v nádobce předepsaného tvaru v umělé žaludeční nebo střevní šťávě).

Při **optimalizaci složení a způsobu výroby léčivého přípravku** se může postupovat analogicky jako při optimalizaci syntetického postupu. Optimalizace začíná provedením faktorových experimentů a pak se hodnoty nejdůležitějších parametrů doladují optimalizačními postupy, jakými je např. simplexová optimalizace. Složení a způsob výroby je třeba optimalizovat nejen z hlediska dosažení požadovaných parametrů u **právě vyrobeného přípravku**, ale i z hlediska jeho **dlouhodobé chemické, fyzikální a biologické stability**. Cílem optimalizace je vyvinout složení a způsob výroby zaručující, že bude reprodukovatelně vyráběn vysoce kvalitní přípravek, který za předepsaných podmínek skladování bude stálý po co nejdelší dobu.

Aby bylo možné co nejrychleji dospět k výběru optimálního složení a způsobu výroby přípravku, zkouší se stabilita přípravku za **stresových podmínek**, tj. za zvýšené teploty a vlhkosti vzduchu. Za přiměřeně dlouhou dobu skladování se považují dva roky za běžných okolních podmínek. Při zvýšení teploty o 10°C se rychlost chemických reakcí zvýší přibližně dvakrát. Má-li být přípravek skladován při 20-23°C použitelný po dobu dvou let, pak by např. při 60° měl obsah účinné látky i nečistot být v povoleném rozmezí po dobu nejméně 6 týdnů. Interval zkoušek nelze však vždy zkrátit tím, že se zvýší teplota: u mastí a aerosolů by teplota při zkouškách stability neměla překročit 35°C a u čípků 30°C.

Důležitá není jen chemická stálost, požadována je i vysoká fyzikální stabilita léčivých přípravků, tj. neměnnost nebo jen přípustné zhoršení vzhledu, pevnosti tablet, otěru, disolučního profilu apod. Totéž platí o biologické stabilitě, tj. zabránění mikrobiální kontaminace. Při sledování fyzikální nebo biologické stability je však často třeba dlouhodobou zátěž přípravku modelovat jinak než zvýšením teploty (např. vložením tablet do rotujícího bubnu apod.). Při všech stresových zkouškách je třeba si uvědomit, že jde jen o **orientační zkoušky** důležité pro vývoj přípravku.

Vývoj je ukončen pokusnou (ověřovací) výrobou, validací procesu výroby a úspěšným výsledkem řádných zkoušek stability, kdy se získávají některé podklady potřebné pro registraci léčiva.

Specifikace a hodnocení léčiv

Specifikace je souhrnem požadavků na kvalitu léčiva. Jsou v ní definovány vlastnosti a čistota léčiva. Specifikace léčivé látky i léčivého přípravku je nedílnou součástí registrační dokumentace. Protože vyrobené léčivo musí splňovat všechna kritéria uvedená v registrační dokumentaci, je specifikace úzce provázána s technologickou dokumentací (výrobním předpisem) – požadavky specifikace musí splňovat produkt z každé výrobní šarže léčivé látky nebo léčivého prostředku. Specifikované parametry musí kromě toho být zaručeny po **celou dobu upotřebitelnosti** (expirace) léčiva.

Specifikací jsou předem určeny limity pro různé fyzikální, chemické, ale i mikrobiologické parametry výrobku. U léčivých látek to může být chemická a optická čistota, charakter a obsah nečistot, pH roztoku, velikost částic a polymorfie, obsah vody, zbytků rozpouštědel, přítomnost mikroorganismů a endotoxinů (pyrogenních látek). Aby bylo zaručeno, že kvalita léčiva bude vyhovovat po celou dobu upotřebitelnosti, mohou být specifikovány dvojí limity: první přísnější „propouštěcí“ limity, které musí splňovat čerstvě připravený výrobek, druhé mírnější limity pro kvalitu „na konci expirace“.

Jakostní specifikace pro již zavedená léčiva a postupy zkoušení jsou předmětem lékopisných článků, u nových léčiv se určují na základě obecných lékopisných kritérií. Požadavky lékopisu je třeba považovat za minimální, specifikace výrobce může být přísnější než určuje lékopis.

Pokud léčivé látky nebo léčivé přípravky nespĺňují požadavky lékopisu, nejsou považovány za výrobky lékopisné kvality a nemohou být používány jako léčiva. Pro země EU platí Evropský lékopis, současný Český lékopis je v podstatě jeho překladem. Lékopisy se v pravidelných intervalech revidují, aktualizují a doplňují. Někdy se stává, že se lékopisná kritéria nebo lékopisné metody zkoušení v různých zemích liší, což přináší problémy při exportu. Postupné sjednocení kvalitativních požadavků a postupů zkoušení předepsaných ve třech hlavních lékopisech (evropském, americkém a japonském) je cílem pravidelných jednání Mezinárodní konference o harmonizaci (ICH, International Conference on Harmonisation). Jejich výsledkem jsou harmonizované postupy, které jsou nejprve předkládány k diskusi a po ní zahrnuty do příštích novel lékopisů.

Při zkouškách na čistotu a při stanovení obsahu účinné látky, nemusí výrobce lékopisné postupy dodržovat a může při kontrole používat postupy vlastní („in-house“), musí mu to však povolit registrační instituce. Ta povolení vydá na základě výsledků validace, tj. dokumentované shody výsledků získaných vlastním postupem s výsledky zkoušek prováděné metodou popsanou v lékopisu. V případě sporů jsou však rozhodující pouze oficiální lékopisné metody. Validace analytických postupů se musí provádět i v případě léčiv, jejichž zkoušení zatím není v lékopisech předepsáno.

Pro hodnocení léčivých přípravků předepisuje lékopis vedle specifických postupů i obecné postupy, které jsou stejné pro všechny přípravky určitého druhu. Lékopis definuje i pojmy, které by si jinak mohli různí pracovníci vykládat odlišně. Např. termín „dobře rozpustný“ znamená podle lékopisu, že 1 g látky se rozpouští v 10-30 ml rozpouštědla. Určen je i způsob zaokrouhlování číselných hodnot apod.

Obecné lékopisné články uvádějí kvalitativní požadavky na jednotlivé typy léčivých přípravků a předepisují obecné limity a pokyny pro testování.

Např. u pevných lékových forem předepisují lékopisy v obecných člácích požadavky na hmotnostní a obsahovou rovnoměrnost, disoluci a rozpadavost, u kapalných injekcí na sterilitu, obsah částic, testy na obsah pyrogeních (horečku působících) látek a/nebo bakteriálních endotoxinů (pyrogenní glykolipidy bakteriálních stěn). U obalových materiálů jsou předepsány kvalitativní parametry relevantní pro léčiva (např. obsah látek, které se mohou z obalu vyluhovat, propustnost pro vodu, vzduch apod.) a postupy zkoušení. Vzhledem k rychlému vývoji v oblasti obalových materiálů, mohou být registračními autoritami povoleny i jinak specifikované obaly, je-li dokumentovaně prokázána jejich nezávadnost.

Nejrozsáhlejší část lékopisu tvoří tzv. **monografie**, lékopisné články s kvalitativními požadavky na konkrétní léčiva nebo pomocné látky léčivých přípravků. Články mají předepsaný obsah a členění.

V **záhlaví** článku je název léčiva, obvykle „INN“ (International Non-proprietary Name) schválený WHO. V některých lékopisech však mohou být názvy odlišné, přijaté národními autoritami, např. USAN (US Adopted Name). Někdy jsou uváděny i latinské a národní názvy látky a synonyma. Následují vzorce a molekulová hmotnost. V **definici** je uveden chemický název a rozmezí obsahu/účinnosti obvykle přepočtené na sušinu – např. 99,0-101,0%. Rozmezí je určeno podle způsobu a přesnosti stanovení, takže horní limit může přesáhnout 100%. V další části jsou popsány **vlastnosti** (např. bílá nebo nažloutlá krystalická látka mírně rozpustná ve vodě, dobře rozpustná v ethanolu). Tato část má pouze informativní charakter a uváděné údaje nejsou lékopisnými požadavky. **Zkoušky totožnosti** nemusí být jednoznačným určením chemické struktury, ale jen dostatečně spolehlivým potvrzením, že látka je tím, co je uvedeno na obalu. Předpokládá se, že u některých léčiv zahrnou zkoušky totožnosti i určení polymorfní formy. U **zkoušek na čistotu** jsou uváděny povolené obsahy nečistot - příbuzných látek i anorganických příměsí („síranový popel“, těžké kovy, některé ionty) a způsoby zkoušení. V této části jsou i další předepsané zkoušky a hodnoty, např. obsah vody, pH roztoku nebo zkouška vzhledu spočívající v měření zákalu nebo zbarvení. U chirálních látek je předepsáno měření otáčivosti, podle některých nových článků se však otáčivost měří i u racematů (jako potvrzení racemického charakteru). Z hlediska bezpečnosti přípravku je důležitá nejen kontrola chemického, ale i biologického znečištění. **Obsah** („assay“) se stanovuje nejčastěji HPLC, ale i titrací, spektrofotometricky apod., **zkouška účinnosti** se obvykle provádí biologickými testy. V **pokynech pro skladování** jsou uváděny podmínky skladování látky, jako je teplota nebo „chráněn před vlhkem“, jde však o doporučení, která nejsou zcela závazná. Články končívají **popisem chemické struktury nečistot** v léčivu běžně nacházených. Podle charakteru léčiva mohou být některé z těchto částí v lékopisném článku vynechány

Lékopisy dále předepisují i požadavky na materiál obalů a postupy jejich zkoušení, pokyny pro přípravu činidel, standardů a pufrů používaných při zkouškách léčiv.

V zahraničních lékopisech jsou uváděny i seznamy standardů látek, které lze získat od organizace zpracovávající lékopis.

Jedním z nejdůležitějších kvalitativních ukazatelů je léčivé látky i léčivého přípravku je **obsah nečistot**. Nečistoty se mohou do výrobku dostat ze surovin, vznikat jako vedlejší produkty při syntéze nebo být produktem rozkladu. Větší změny postupu výroby si často vynutí změny specifikace, protože jinak vyráběný produkt může obsahovat i jiné nečistoty než původní produkt. Specifikované limity pro potenciální příměsi a nečistoty jsou určeny s ohledem na jejich toxicitu.

Tak např. limit pro obsah zbytků ethanolu může být 2%, zatímco pro methanol pouze 0,05%. Kancerogenní rozpouštědla (např. benzen) nesmí být v léčivu vůbec obsažena. U dalších nečistot se zjišťuje obsah takových nečistot a příměsí, které se do léčiva mohou prokazatelně dostat ze surovin, mohou vznikat jako vedlejší látky během syntézy nebo mohou být produkty rozkladu léčiva. Umožňuje to provázanost specifikace s technologickou dokumentací. Zbytková množství kancerogenních rozpouštědel a jiné nečistoty se nestanovují, jestliže z technologické dokumentace vyplývá, že se při výrobě nepoužívají a že nemohou léčivo kontaminovat z jiných důvodů (vznik rozkladem apod.). Vždy se však musí stanovovat nečistoty, které se sice při výrobě do léčiva nemohou dostat, ale u nichž farmaceutická praxe požaduje, aby nebyly přítomny. Je to např. obsah těžkých kovů.

Nečistoty kontaminující léčivo by měly být identifikovány. Obsah jednotlivé neidentifikované nečistoty má být nejvýše 0,1%, je-li vyšší je třeba nečistotu identifikovat. U identifikovaných nečistot, jejichž toxicita je známá nebo předvídatelná, je přípustný i vyšší limit. **Stanovení a identifikace nečistot** je pro chemiky jedním z důležitých dílčích úkolů vývoje postupu výroby léčiva. Komplikované to může být zejména u látek, které jsou více či méně příbuzné s léčivou látkou.

Přítomnost nečistot v léčivu se zpravidla zjistí HPLC nebo podobnými separačními technikami. Tyto techniky současně umožňují zjistit přibližný obsah nečistot a někdy i získat první informace o jejich struktuře (LC-MS). Pro řádnou identifikaci nečistot to však zpravidla nestačí. Nečistotu je zapotřebí izolovat a vyčistit, nejlépe opět s použitím chromatografických technik. Struktura vyčištěné látky se pak zjišťuje pomocí spektroskopických metod (NMR, MS, IR), popř. dalších postupů. K potvrzení struktury se může provést syntéza nečistoty. Syntéza (nebo izolace) slouží i k přípravě **referenčního standardu nečistoty**, který se pak využívá k zpřesněnému stanovení obsahu nečistoty v léčivu. U známých léčiv lze referenční standardy hlavních známých nečistot („kvalifikované nečistoty“) objednat a zakoupit u různých specializovaných výrobců, popř. je lze objednat v Technickém sekretariátu Evropské lékopisné komise. Certifikované referenční standardy jsou velmi drahé, cena se pohybuje mezi 100-500 € za 100 mg standardu. Při výrobě léčivých přípravků ze zakoupených substancí může být dojednáno dodání referenčních standardů i jako součást dodávky léčivé látky od výrobce.

Po určení obsahu a identifikaci nečistot stojí chemik vyvíjející postup výroby účinné látky a stejně tak i galenický technolog vyvíjející lékovou formu látky před stěžejním úkolem: Zajistit, aby produkt obsahoval co nejméně nečistot.

Stejně tak, jako je výhodnější nemocím předcházet, než je léčit, je i u výroby léčiv výhodnější řešit technologický postup tak, aby obsah nečistot byl co nejnižší. Na základě znalostí o struktuře nečistot lze odhadnout, v které fázi výroby nečistoty vznikají a pak se zaměřit na úpravu procesních parametrů, které obsah nečistot ovlivňují.

Důležitým parametrem ovlivňujícím jakost finálních výrobků je kvalita výchozích i pomocných látek. Aby finální produkt nebyl kontaminován nečistotami obsaženými v použitých výchozích látkách, rozpouštědlech a reagentech resp. excipientech, je nezbytné specifikovat a ověřovat jakost všech látek, které se při výrobě používají. Zvýšenou pozornost je přitom třeba věnovat případům, kdy se mění dodavatel surovin nebo meziproductů, protože látky různé provenience mohou být připravovány odlišnými postupy a mohou proto obsahovat rozdílné nečistoty.

Nečistoty ze surovin a pomocných látek mohou „přežít“ i několikastupňové postupy spojené s purifikací. Vedle toho mohou nečistoty výchozích látek a meziproductů samy podléhat různým chemickým přeměnám, takže konečný produkt je kontaminován neočekávanou příměsí. Fluvastatin, jedno z léčiv snižujících hladinu cholesterolu, obsahuje v molekule N-isopropylskupinu. Analýzou finálního produktu bylo zjištěno, že obsahuje nečistotu s N-ethylskupinou, kterou se nedařilo odstranit. Při zjišťování příčin kontaminace se zjistilo, že N-isopropylanilin, který se používal již ve 2. stupni šestistupňové syntézy, obsahoval malé množství ethylanilinu. Ten v dalších stupních podléhal podobným reakcím jako isopropylanilin. Čistý finální produkt bylo možné získat jen při použití vyčištěné suroviny.

Dalším úkolem vývojového pracovníka je potlačit vznik nečistot v průběhu výroby. Při výrobě léčiv se přitom za rozklad nepovažuje pouze hydrolyza, fotolýza a podobné reakce, ale třeba i racemizace.

Vznik nečistot lze ovlivnit změnou podmínek výroby, jako je teplota, pH, prostředí, přítomnost vody, přístup světla, ale třeba i rychlost nebo pořadí přidávání reaktant nebo použití nevhodného reaktoru. Pokud se to nepodaří a ani následnou purifikací nelze získat finální produkt požadované kvality, je třeba postup výroby změnit.

Řada nečistot může vznikat rozkladem účinné látky až po jejím vyrobení a vyčištění.

K rozkladu léčivé látky často dochází při jejím zpracování do léčivého přípravku. V tomto případě lze někdy rozklad potlačit změnou podmínek výroby přípravku, např. nahrazením mokré granulace za suchou, popř. změnou složení.

Rozklad léčiv však může probíhat i při jejich skladování. Má-li mít léčivo předepsanou lékopisnou nebo jinak specifikovanou kvalitu po celou dobu upotřebitelnosti, musí být dostatečně **stabilní**. Stabilita je schopnost léčivé látky nebo přípravku zachovat si po určitou dobu a za určitých podmínek v přípustných mezích své jakostní znaky.

Léčiva nejsou neomezeně stálá. Vlivem různých faktorů prostředí (teplota, vlhkost, světlo apod.) dochází ke změnám jejich fyzikálních vlastností a chemického složení (snížení obsahu účinné látky a nárůst obsahu nečistot). Léčivo je stabilní, jestliže tyto změny během předepsané doby jsou malé a neovlivňují negativně jeho účinnost, biologickou dostupnost a toxicitu. Nejde přitom jen o stabilitu při skladování: U lyofilizovaných injekcí je důležitá i stabilita po „rekonstituci“ (rozpuštění ve vodě nebo předepsaném roztoku), u koncentrátů pro infuze stabilita po zředění infuzními roztoky, a to nejen stabilita chemická ale i fyzikální (např. v infuzích ve vodě špatně rozpustných látek připravených z koncentrátů léčiva v organickém rozpouštědle se nesmí vylučovat krystalky). Na rozklad jsou citlivé zejména hotové léčivé přípravky, které obsahují směsi různých látek, nestálé však mohou být i samotné účinné látky. Vznik rozkladných produktů ovlivňuje v první řadě teplota. Rozklad lze potlačit snížením skladovací teploty, to však je nevhodné a neekonomické jak pro výrobce léčiv, tak i pro odběratele. Řešením proto je spíše úprava dalších podmínek přechovávání, jako je zamezení přístupu vzdušné vlhkosti hermetizací obalů a přidáváním sušidel (např. víčka tub s šumivými vitaminovými tabletami obsahují silikagel), vlivu světla použitím tmavých nebo neprůhledných obalů, zamezení přístupu kyslíku (náhrada vzduchu v lahvičkách s injekcemi dusíkem) apod. Příkladem může být změna obalu tablet enalaprilu. Ty byly nejprve baleny do blistrů z PVC, který propouští vzdušnou vlhkost. Stabilita takto balených tablet byla nedostatečná a přípravek musel být stažen z trhu. Řešením se našlo v použití celohliníkových blistrů, které vlhkost nepropouštějí: po zabalení tablet do „Alu-Alu“ blistrů se stabilita přípravku mnohonásobně zvýšila. Kromě podmínek skladování mohou k rozkladu svým katalytickým účinkem přispívat i některé nečistoty, obvykle ionty katalyticky působících kovů, kyseliny nebo báze. Po zjištění, které nečistoty nebo faktory rozklad urychlují je náprava celkem snadná: použití chelatajících látek k maskování kovových iontů, odstranění ostatních katalytických příměsí, úprava pH apod. Někdy je však nutný empirický přístup: upravuje se složení přípravku, pH zkouší se přidávky různých látek (např. antioxidantů) atd.

Za příklad prodloužení stability eliminací látek katalyzujících rozklad může sloužit úprava kapalných koncentrátů pro infuze obsahujících protinádorové léčivo paklitaxel. Paklitaxel je nerozpustný ve vodě, je však rozpustný v ethanolu. Po zředění ethanolického roztoku na infuzi se však paklitaxel vylučuje. Aby se tomu zabránilo, přidává se do ethanolu povrchově aktivní látka, kterou je polyoxethylovaný ricinový olej. Při jeho výrobě se používají báze, které produkt kontaminují. Při skladování roztoku paklitaxelu ve směsi ethanolu a oxethylovaného ricinového oleje pak dochází k bazicky katalyzované ethanolýze, která má za následek pokles účinnosti. Snížení obsahu bází úpravou pH nebo vycištěním polyoxethylovaného ricinového oleje podstatně zvýšilo dobu upotřebitelnosti paklitaxelu.

Doklady o tom, že léčivo je dostatečně stabilní, jsou součástí dokumentace předkládané s žádostí o povolení léčiva. Na základě výsledků **zkoušek stability** se u léčivých látek stanoví doba, po níž je třeba opakovat analýzu látky (doba reanalýzy – re-test period), u léčivého přípravku doba použitelnosti (expiration, životnost, shelf-life).

Doba použitelnosti se vztahuje jen na přechovávání přípravku ve specifikovaných obalech a za specifikovaných podmínek skladování. Po skončení expirace se přípravek nemá používat, protože již není zaručena jeho účinnost a nezávadnost. Maximální doba použitelnosti léčivého přípravku je 5 let.

Zkoušky stability provádí výrobce, registrační autority však provádění a vyhodnocování zkoušek stability kontrolují. Zkoušky se provádějí podle metodických pokynů SÚKL (REG-49, REG 51), které jsou českou verzí direktivy 75/318/EEC: Stability tests on active ingredients and finished products. Zkouškám stability předchází zpracování a schválení **plánu stabilitní studie**.

Plánem je definován cíl, účel a rozsah stabilitní studie, předpokládané trvání zkoušky, velikost vzorků, způsob jejich odběru a podmínky jejich skladování, sledované kvalitativní parametry a příslušné limity, metody a postupy zkoušení a také používané referenční materiály (standardy účinné látky a nečistot). Zkušební metody mají být validované a „stabilitu indikující“.

Stabilitní studie mohou být **stresové** (zkouší se za extrémních podmínek, provádějí se při vývoji, slouží k získání a identifikaci pravděpodobných rozkladných produktů), **zrychlené** (za simulovaných podmínek odvozených od podmínek předpokládaného skladování – např. při 40°C a 75% relativní vlhkosti) a **dlouhodobé** (za reálných podmínek skladování).

Při stresových (zátěžových) zkouškách stability se v první řadě zkoumá vliv teploty (obvykle zvyšované po 10 °C nad hodnotu stanovenou pro zrychlené zkoušky, může však být zkoumán i vliv nízkých teplot resp. střídání nízké a vyšší teploty), vlhkosti (75 a více % relativní vlhkosti), vliv světla, náhynost léčivé látky k hydrolyze (vodné prostředí, roztok nebo suspenze, různé hodnoty pH, var apod.) a oxidaci. Stresové zkoušky mohou rovněž modelovat extrémní podmínky výroby, skladování a přepravy. Stresovými zkouškami jsou i zkoušky inkompatibility zmíněné v souvislosti s vývojem lékových forem. Dlouhodobá stabilitní studie se provádí minimálně pro dobu 12 měsíců, např. při 25±2°C/60±5% relativní vlhkosti (RH), zrychlená nejčastěji při 40±2 °C/75% ± 5% RH. Tyto podmínky platí pro mírné pásmo, uvažuje-li se exportem léčiva do jiných klimatických pásem může být předepsána např. dlouhodobá zkouška stability při 30±2°C/65±5%RH. Podmínky zkoušky záleží i na předpokládaném způsobu skladování: u výrobků určených pro skladování v lednici to může být při dlouhodobé zkoušce 12 měsíců při 5±3°C a při zrychlené zkoušce 6 měsíců při 25±2°C/60±5% RH.

Před registrací léčiva se provádí **předběžné (orientační)** zkoušky stability (stresové a zrychlené), zahajují se **řádné (rozhodující)** studie (zrychlená – výsledek se předkládá jako podklad k žádosti o registraci, dlouhodobá – může dobíhat i po zaregistrování přípravku). Tyto zkoušky by se měly provádět u tří šarží léčivé látky nebo léčivého přípravku vyrobených konečným optimalizovaným výrobním postupem na stejném zařízení nebo alespoň na zařízení stejného typu, jaké bude použito při běžné výrobě. Jako součást monitoringu pravidelné výroby se provádějí **následné** zkoušky stability.

Následné zkoušky stability se každoročně provádějí u jedné výrobní šarže. Příznivé výsledky následných zkoušek stability jsou předpokladem pro prodloužování registrace léčiva.

Dojde-li k takové změně postupu výroby, která může mít vliv na jakost výrobku, je třeba provést **změnovou** studii stability.

Dojde-li k zásadnější změně výrobního postupu již zaregistrovaného léčiva, která může ovlivnit jeho parametry (např. zastoupení nečistot apod.), je třeba zkoušky stability léčiva opakovat. Do doby, než je změna povolena, se léčivo musí vyrábět starým postupem, popř. se nesmí vůbec vyrábět. U léčivých látek, které jsou známy jako stabilní, je základním pokladem žádosti o povolení změny výsledek nejméně tříměsíční zrychlené stabilitní zkoušky jedné pilotní šarže. U látek známých jako nestálé je zapotřebí provést zkoušku v trvání 6 měsíců u třech pilotních šarží. U léčivých přípravků jsou zapotřebí výsledky zrychlené 6měsíční zkoušky u třech šarží. Zavedení nového postupu do výroby se tak odkládá nejméně o několik měsíců, než se provedou a vyhodnotí nové zkoušky stálosti. Z tohoto důvodu je důležité, aby ještě před registrací byl vypracován optimální výrobní postup, u něhož je záruka, že jej nebude třeba brzy měnit.

Při stabilitních studiích jsou léčivé přípravky přechovávány v klimatizovaných prostorách nebo boxech vybavených automatickou regulací a registrací teploty a vlhkosti. Vzorky ke zkoušení se odebírají v předepsaných pravidelných intervalech, a to nejméně ve 3 časových bodech.

Vzorky léčivé látky se skladují v obalech, které napodobují obaly určené pro trh. Léčivé přípravky se skladují v původních primárních obalech. Léčivé přípravky musí být někdy skladovány v různých polohách, např. část vzorků kapalných injekcí se skladuje v obrácených lahvičkách, aby bylo zaručeno, že materiál zátky negativně neovlivní stabilitu injekce. Jakostní parametry vzorků se zjišťují v čase 0, pak v prvním roce po 3 každých měsících, po 6 měsících v druhém roce a po 12 měsících v následujících letech. U zrychlených zkoušek stability se může přidat zkouška po 1 měsíci. Vzorky ze stresových a zrychlených zkoušek stability mají být zanalyzovány do 1 týdne, u ostatních zkoušek nejpozději do 3 týdnů.

Po skončení, někdy ale i v průběhu studie, se vypracovává zpráva o stabilitní studii. Kromě výsledků obsahuje odkaz na plán studie, údaje o zkoušeném výrobku, způsobech zkoušení a limitech. Výsledky jsou shrnuty do tabulek a doplněny hodnocením a komentářem a závěry s návrhem obalu, podmínek skladování a doby upotřebitelnosti.