

# Vývoj léčiva

FarmChem 06

## Podávání léčiv a lékové formy

Způsoby podání

Farmaceutické pomocné látky

Typy léčivých přípravků

Výroba léčivých přípravků

Vývoj léčivých přípravků

## Správná výrobní praxe

## Klasifikace léčiv

# **Léčiva mohou být podávána různým způsobem**

**Způsobem podání a zpracováním léčivé látky do léčivého přípravku je ovlivňována biologická dostupnost látky, terapeutický účinek a doba jeho trvání**

## **Způsoby podání léčiv**

**Určeny vlastnostmi léčivé látky:**

**fyzikálními**

**chemickými**

**farmakodynamickými**

**farmakokinetickými**

**Jsou ovlivňovány:**

**charakterem onemocnění**

**zájmy pacienta**

# Požadavky na ideální léčivý přípravek (ideální lékovou formu):

- **Jednoduché podání minimálně zatěžující pacienta**
- **Dodání potřebné dávky k cílovému orgánu, aniž by se projevíly vedlejší účinky na jiné orgány**
- **Maximální biologická dostupnost léčivé látky**
- **Dávka a rychlost uvolňování umožňují udržovat terapeutickou koncentraci léčiva po potřebnou dobu**
- **Rychlost uvolňování, absorpce a eliminace minimálně závislé na fyziologických proměnných**
- **Vysoká stabilita**
- **Jednoduchá příprava**
- **Vysoká kvalita, vyloučená možnost kontaminace**

# Léčivé přípravky

## Druhy přípravků podle způsobů podání parenterální

### injekční

#### - bolus

intravenózní, intraarteriální

subkutánní

intramuskulární

intraperitoneální, intratekální, intratumorózní atd.

#### - infuze

### topické

- aplikované na kůži (masti, pasty, krémy, gely, lotia, léčivé náplasti, ...)

- aplikované na sliznice (kapky do očí, uší, nosu; rektální a vaginální čípky)

- aerosoly

- implantáty

### perorální - orální

- tobolky (kapsle)

- tablety (absorpce z ústní dutiny, ze zažívacího traktu)

- kapky, suspenze, roztoky, extrakty, nálevy; žvýkačky ...

# **Farmaceutická technologie (galenika)**

- zabývá se vývojem a výrobou léčivých přípravků
- studuje léčivé přípravky jako disperzní systémy léčivé látky a pomocných látek

## **Léčivé přípravky**

**(lékové formy, farmaceutické kompozice)**

obsahují:

**léčivou látku**

**pomocné látky (excipienty)**

nemají obsahovat:

**technické pomocné látky**

(rozpouštědla apod. používané při výrobě)

# Farmaceutické pomocné látky (excipienty)

- samy nemají biologické účinky
- umožňují a usnadňují zpracování léčivé látky do léčivého přípravku
- musí být kompatibilní s léčivou látkou
- musí být kvalitní a bezpečné (musí vyhovovat lékopisným specifikacím)
- mohou zlepšovat stabilitu
- mohou modifikovat biologickou dostupnost, uvolňování léčiva a dobu účinku
- mohou korigovat nežádoucí smyslové vjemy

# Druhy pomocných látek

## 1. Konstitutivní (vehikula)

### určují charakter léčivého přípravku

kapalné složky roztoků (injekce, kapky), suspenzí a emulzí (tekuté emulze, masti, krémy, pasty, gely)

(voda, oleje, alkoholy...)

polotuhé (tuky s nízkým bodem tání - čípky)

pevné složky (zásypy)

## 2. Stabilizující

### chemická, mikrobiologická a fyzikální stabilizace přípravku

pufry, antioxidanty, chelatující látky

konzervující látky

povrchově aktivní látky

látky zvyšující viskozitu

# Druhy pomocných látek - pokračování

## 3. Látky ovlivňující biologickou dostupnost v perorálních a topických přípravcích

**pevné lékové formy (tablety a kapsle):**

plniva (filler), pojiva (binder)

rozvolňovadla (disintegrant)

antiadhesivní a kluzné látky (lubricant, glidant)

absorbenty a fixační látky

potahové látky

**topické lékové formy**

akcelerátory penetrace

## 4. Látky upravující smyslové vjemy

**vzhled** - farmaceutická barviva, potahové látky

**chuť a pach** - chuťová a pachová korigencia

**pocity bolesti** - látky upravující osmotický tlak (u injekcí a očních kapek)



# Výroba léčivých přípravků

## Parenterální přípravky

injekce

koncentráty pro infuze

**Nejvyšší požadavky na bezpečnost a kvalitu**  
sterilní a prosté pyrogenních látek  
prosté pevných částic

**Vysoké nároky na výrobu - aseptičnost prostředí**

### Sterilizace

teplem - suché teplo, mokré teplo

zářením - UV,  $\gamma$

chemickými látkami - peroxid vodíku, ethylenoxid

mikrofiltrací - filtry 0,2  $\mu\text{m}$  (bakterie), 0,07-0,12 0,2  $\mu\text{m}$  (viry)

### Odstranění pyrogenů (endotoxinů)

ultrafiltrace, reverzní osmóza (voda pro injekce)

adsorpce na aktivním uhlí

působení tepla – vysoké teploty (250°C) – vhodné jen pro obaly (lahvičky)

# Parenterální přípravky

**Dodávají se v zatavených ampulích, lahvičkách se septem, jednorázových injekčních stříkačkách**

## **Kapalné injekce a koncentráty pro infuze - roztokové**

mytí a sterilizace primárních obalů  
rozpuštění léčivé látky  
smísení s pomocnými látkami  
mikrofiltrace  
rozplňování  
uzavření (zatavení, opatření zátkou, vložení pístu)  
zapertlování (u lahviček)  
opatření štítkem  
zabalení do sekundárního obalu

## **suspenzní a emulzní**

### **podobná výroba jako u roztokových injekcí**

terminální sterilizace  
aseptická emulgace/suspendování sterilních komponent ve sterilním vehikulu

# Rozplňování roztoků



# Parenterální přípravky

„Suché“ injekce a koncentráty pro infuze

## Výroba:

sterilizace primárních obalů

příprava, sterilní filtrace a rozplnění roztoku

zmražení při teplotě pod  $-35^{\circ}\text{C}$

nasazení lyofilizačních zátek

**lyofilizace** (mrazová sublimace) při vysokém vakuu

primární sušení

sekundární sušení

zavzdušnění/ inertizace

zatlačení zátek, zapertlování

štítkování a balení do sekundárních obalů

**Alternativa - sterilní rozplňování prášků**

**terminální sterilizace rozplněných prášků**

# Lyofilizační zařízení



# Perorální přípravky

## Kapalné perorální přípravky

kapky, suspenze, roztoky, extrakty, tinktur

podobná výroba jako u injekcí, menší nároky na sterilitu

**kapalné přípravky v měkkých želatinových tobolkách (kapslích)**

vytvoření tobolky, nástřik léčiva, uzavření tobolky, balení (blistrování)

## Pevné perorální přípravky

dělené prášky

**prášky v oplatkových tobolkách (kapslích)**

**prášky v tvrdých želatinových tobolkách**

**Výroba:**

úpravy léčivé látky (granulace, extruze – sferonizace)

naplnění spodní části kapsle pevnou směsí (granulátem, peletami)

nasazení kloboučku

uzavření (páskování, zapečetění), potisk

blistrování

(pilulky)

**tablety**

# Zařízení pro plnění a uzavírání želatinových tobolek



# Výroba tablet

## **Přímé lisování směsi léčivé látky a excipientů**

výhodné tam, kde to vlastnosti látky umožní  
méně rozkladných produktů, vyšší stabilita  
jednostupňová dissoluce

## **Příprava granulátu a jeho lisování**

### suchá granulace

vhodná pro látky citlivé na vlhkost, zvýšená prašnost

příprava „briket“ nebo „pásků“

rozmělnění na granulát

lisování

### mokrá granulace - s přidavkem vlhčiva

smísení

příprava zrn

sušení

homogenizace a přesití

fluidní granulátory - výroba granulátu v jednom zařízení

lisování

## **Potahování**

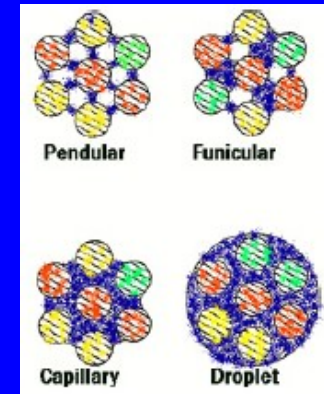
## **Balení do primárních obalů (blistrů)**



# Granulace

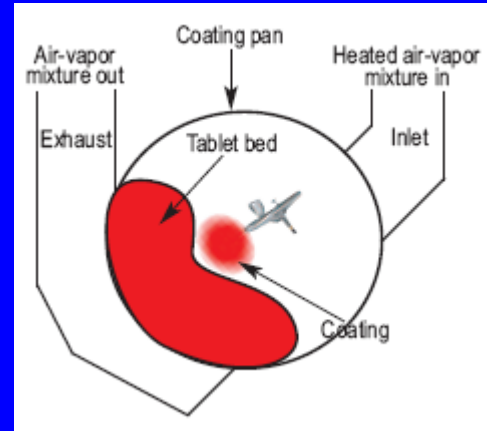


**Suchá**



**Mokrá**

# Lisování a potahování tablet



# Výroba topických přípravků

## Masti, pasty, krémy, gely

výroba základu - vehikula

rozpuštění/dispergace léčivé látky ve vehikulu

plnění primárních obalů - tuby, kelímky apod.

## Čípky

### lisované - chlazená zařízení

výroba základu

smísení léčivé látky s pevným základem

granulace

lisování

### odlévané

výroba základu

rozpuštění/suspendování léčivé látky v roztaveném základu

odlévání (přímo do primárních obalů - blistrů)

# Speciální topické přípravky

## Léčivé náplasti - dvouvrstvé až čtyřvrstvé

dispergace léčivé látky v matrici

nanesení matrice na folii

adhesivní matrice - přímo na krycí folii

nanesení polopropustné vrstvy řídící difuzi a adhesivní vrstvy

## Aerosoly

roztok/disperze léčiva ve vehikulu - mikronizovaný prášek

hnací plyn

naplnění nádoby

dávkovací ventil

## Podkožní implantáty

pevné

polotuhé - speciální injekce

## Stenty

# Vývoj léčivých přípravků

## Preformulační studie

zkoušky kompatibility s pomocnými látkami  
orientační zkoušky stability

## Optimalizace složení

## Optimalizace výrobního procesu

faktorové experimenty  
simplexová optimalizace vybraných faktorů

⇒ **Hlavní cílové parametry:**

### Stabilita přípravku

chemická

fyzikální

vzhled, pevnost, otěr, disoluce

mikrobiologická

### Biologická dostupnost (disoluce)

# Správná výrobní praxe (SVP, GMP)

## Soubor zásad, které musí výrobci léčiv dodržovat

vychází ze zákona o léčivech 378/2007 Sb.

určena vyhláškou MZdr a MZem č. 411/2004 Sb.

## Vznik SVP - USA

reakce na problémy s kvalitou a bezpečností léčiv

## Další „správné“ praxe

laboratorní, klinická, distribuční ...

## Zásady SVP kladou důraz na:

- **personální zajištění kvalitní výroby**  
přesné vymezení povinností a pravomocí, pravidelné školení, hygiena
- **technická opatření**  
aseptičnost, vzduchotechnické ošetření, zamezení křížové kontaminace
- **systém dokumentace**  
řádné zdokumentování všech kroků a operací, které mohou ovlivnit kvalitu

# ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická) klasifikace léčiv – hlavní třídy

- A - Alimentary tract and metabolism (léčiva působící na trávicí trakt a ovlivňující metabolismus potravy)
- B - Blood and blood forming organs (léčiva působící na krev a orgány krvetvorby)
- C - Cardiovascular system (léčiva působící na kardiovaskulární systém)
- D - Dermatologicals (dermatologické přípravky)
- G - Genito-urinary system and sex hormones (léčiva působící na pohlavní a močové orgány a pohlavní hormony)
- H - Systemic hormonal preparations excluding sex hormones (hormonální preparáty se systémovým účinkem kromě pohlavních hormonů)
- J - General antiinfectives for systemic use (obecně působící antiinfektiva pro systémové použití)
- L - Antineoplastics and immunomodulating agents (protinádorové a imunomodulační látky)
- M - Musculo-skeletal system (léčiva působící na svalový a kosterní systém)
- N - Nervous system (léčiva působící na nervový systém)
- P - Antiparasitic products, insecticides and repellents (léčiva proti parazitům, insekticida a repelenty)
- R - Respiratory system (léčiva působící na respirační systém)
- S - Sensory organs (léčiva působící na smyslové orgány)
- V - Various (různé)