

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 (např. podávání imunopresiv umožňuje transplantace orgánů) a kromě toho přináší i možnost prevence vzniku některých onemocnění. Léčiva jsou podávána pacientům různým způsobem. **Způsob podání je určen fyzikálními a chemickými i farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi léčiva.** Současně se však při volbě způsobu podání musí respektovat charakter onemocnění (je rozdíl mezi „systémovými“ onemocněními postihujícími celý organismus a např. lokalizovanými kožními projevy) a v neposlední řadě specifika pacienta (věk, pohlaví, 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 dnes takové podání v podstatě již jen výjimkou. Lékárníci také připravovali sami i léčivé roztoky nebo masti. Dnes již léčivé přípravky ve formě vhodné pro podání pacientovi (injekce, tablety, tobolky, čípky, oční kapky, masti, léčivé náplasti apod.) většinou nezhotovují lékárníci, ale hromadně vyrábějí farmaceutické firmy.

Studium léčebných účinků látek ukázalo, že **terapeutická účinnost a terapeutický index nezáleží jen na samotné účinné látce, ale i na 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 koncentrace léčiva v krevním oběhu udržuje v terapeutickém rozmezí, tj. velikost dávky, nástup a trvání léčebného účinku.

Léčivý přípravek by v ideálním případě měl mít takovou formu aby:

- podání léčiva bylo jednoduché a pacienta zatěžovalo co nejméně
- po podání bylo z přípravku uvolněno co největší množství léčivé látky nebo jejího prekurzoru (profarmaka), které obsahuje
- rychlost uvolňování respektovala farmakokinetické vlastnosti léčiva a jeho koncentrace v plasmě a/nebo cílovém orgánu se pohybovala po požadovanou dobu v terapeutickém rozmezí
- rychlost uvolňování léčiva, absorpce i eliminace byly co nejméně závislé na fyziologických proměnných, jakými je např. přítomnost potravy, pH a objem tekutin v GI traktu, zdravotní stav a fyzická aktivita pacienta
- potřebná dávka léčiva se dostala do cílového orgánu, aniž by se přitom projevil nežádoucí účinky na jiné orgány.
- stabilita léčivého přípravku byla stejná nebo raději lepší, než je stabilita léčivé látky
- výroba přípravku byla jednoduchá a dobře reprodukovatelná a přípravek měl rovnoměrné složení
- přípravek nebyl kontaminován patogenními mikroorganismy a cizorodými látkami.

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.

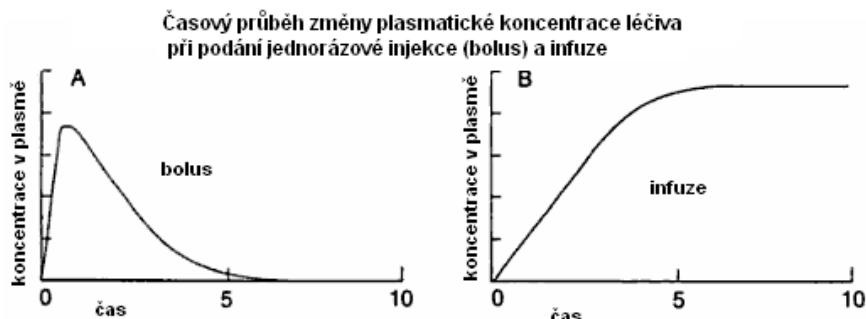
Parenterální přípravky jsou jednorázové injekce (bolus – od *bolos* = řecky hrouda) určené pro rychlé vpravení kapalného léčivého přípravku do organismu v jedné dávce nebo infuze pro dlouhodobé podání větších množství tekutin do organismu (*fundo, fusum* = lat. liti). Jednorázové injekce se dále dělí podle místa aplikace na nitrožilní (intravenózní), podkožní (subkutánní), nitrosvalové (intramuskulární), méně obvyklé je podání do tepny (intraarteriální), do mozkových plén (intra-tekální, ve skutečnosti se přitom léčivo injikuje do mozkomíšního moku vpichem do bederní oblasti páteře), do břišní dutiny (intraperitoneální) a konečně dovnitř nádoru (intratumorální injekce). Infuze se provádí pomalým kapáním léčiva rozpuštěného nebo suspendovaného v roztocích chloridu sodného, glukosy nebo jiných inertních látek, které mají stejný osmotický tlak jako krevní plasma, a to do žíly (léčiva, živiny) nebo břišní dutiny (peritoneální dialyzační roztoky). Parenterální podání se zatím vesměs provádí pomocí injekční jehly, v současné době jsou však už k dispozici i techniky umožňující podkožní podání léčiva bez vpichu. Přitom se kožní bariéra překonává (údajně bezbolestně) velmi úzkým proudem kapaliny nebo pevného prášku, který ze zásobníku tryská pod vysokým tlakem. Parenterální přípravky musí být sterilní.

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 mezi ně patří tablety nebo kapsle, popř. kapky nebo roztoky, které se polykají a z nichž se léčivo absorbuje až v zažívacím traktu. Speciálními lékovými formami pro děti jsou také žvýkačky nebo lízátka.

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 absorbuje sliznicemi dýchacích cest a v plicích). Novou skupinou topických léčiv jsou implantáty uvolňující léčiva.

Jak již bylo řečeno, **způsobem podání léčiva může být ovlivněna jeho biologická dostupnost, doba nástupu a trvání účinku**. Prakticky úplnou biologickou dostupnost a nejkratší interval mezi podáním a nástupem účinku mají léčiva aplikovaná přímo do krevního oběhu. I když léčivo může být podáno i do tepen, přednost je dávana **intravenóznímu podání**, tj. do žíly.

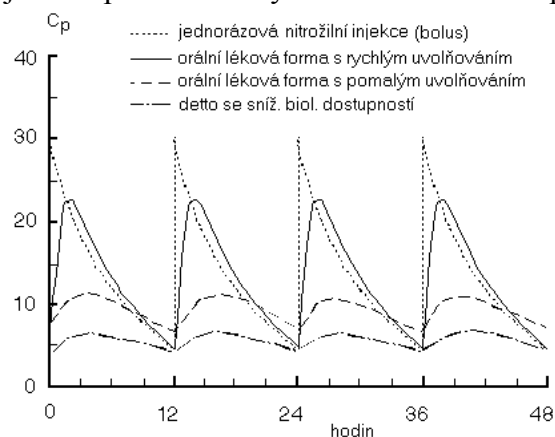
Léčivo se přitom rozptýlí v žilní krvi, kterou srdce napumpuje do plic. Odtud se dostává s okysličenou krví k cílovým orgánům. Pomineme-li určitou eliminaci v plicích, je množství léčiva v cílovém orgánu určeno poměrem množství krve v orgánu k celkovému množství krve. Při podání léčiva naráz v jedné dávce (bolus) je koncentrace na počátku maximální a pak postupně klesá v důsledku eliminace. Infuzí je zajišťováno, že po určitou dobu je koncentrace léčiva v krevním oběhu udržována v terapeutickém rozmezí.



K určitému oddálení nástupu účinku a delšímu udržení terapeutické koncentrace lze také využít i intramuskulární nebo subkutánní podání. Léčivo se přitom dostává do krevního oběhu s určitým zpožděním po podání injekce, a také pomaleji. Jeho koncentrace v plasmě 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:



Některá léčiva s velkou a vysoce polární molekulou jsou v zažívacím traktu špatně nebo pomalu absorbována a/nebo se mohou rozkládat v důsledku menší chemické nebo metabolické stability. S výjimkou léčiv absorbovaných již v ústní dutině jsou perorální léčiva po polknutí vystavena rozdílnému pH (kyselé prostředí v žaludku s pH 1-3,5, neutrální až slabě alkalické prostředí ve střevech, kde pH činí 6,5-8), působení různých hydrolytických enzymů (pepsin, trypsin a chymotrypsin) a střevní mikroflory. Ztráty léčiva eliminací v GI traktu a játrech byly v minulosti značné, vhodnou „formulací“ tablet nebo tobolek se jim podařilo ve značné míře zamezit. Zkoušeny jsou např. i formulace umožňující dokonce absorpci polypeptidických léčiv ze zažívacího traktu (např. „orální insulin“, potahované nanočástice obsahující insulin, v jejichž potahu je vitamin B₁₂, kobalamin, který se absorbuje ve střevech po vytvoření komplexu s glykoproteinem nazývaným intrinsic faktor; specifická formulace má přitom údajně zajistit až 80% biologickou dostupnost insulinu).

Ani všechno absorbované léčivo se ale nemusí dostat do krevního oběhu. Po absorpci ze zažívacího traktu prochází léčivo nejprve do jater, kde na ně působí metabolizující enzymy, určitý podíl přitom může být také eliminován žlučovými cestami. Teprve po tomto „**prvním průchodu**“ **játry** (first pass) proniká zbývající množství léčiva do krevního oběhu. Ztrátám léčiva při průchodu zažívacím traktem a játry lze také zabránit jeho **podáním přes jiné než žaludeční a střevní sliznice**.

Absorpce přes **ústní sliznici** je velmi rychlá. Podání přes ústní sliznice se proto využívá tam, kde je nutný rychlý nástup účinku (např. nitráty podávané pod jazyk při angině pectoris). **Léčiva podávaná ve formě čípků** do konečníku nebo pochvy, kde je hustá síť krevních kapilár, se rovněž mohou vyhnout prvnímu průchodu játry a být tak 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% léčiva obsaženého v rektálních čípcích. Metabolické degradaci při prvním průchodu játry se vyhýbají i **léčiva podávaná nasálně**, přes nos. Místem absorpce je přitom většinou nosní sliznice, která je poměrně dobře průchodná pro léčiva s menší molekulovou hmotností. Některá léčiva se při nasálním podání aplikují ve formě nosních kapek nebo i vdechovaných prášků (zneužitím tohoto způsobu podání je „šňupání“ kokainu). Léčiva vdechovaná z inhalátorů ve formě velmi jemných aerosolů mohou pronikat do dýchacího traktu hlouběji a absorbují se pak třeba až v plicích. Účinnost inhalačního podání 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 m²) a jsou pokryty tenkou, vysoce permeabilní membránou, která je propustná nejen pro lipofilní nízkomolekulární látky, ale dokonce i pro polypeptidy. Inhalačně proto může být podáván např. kalcitonin, což je peptidický hormon tvořený 32 aminokyselinami, který se používá při léčbě osteoporózy, protože potlačuje aktivitu osteoklastů, buněk odbourávajících kosti. Zatím rozporné výsledky přinesly zkoušky inhalačního podání insulinu. Výhodou inhalačního podání je, že plicní tkáň je imunologicky značně tolerantní, problematická ale je větší variabilita absorpce léčiv v plicích, která závisí na objemu nádechu, rychlosti a hloubce dýchání, věku pacienta atd. Inhalační podání není vhodné pro kuřáky a pacienty s onemocněním dýchacích cest. Narušení plicní tkáně pacientů zatím nebylo prokázáno ani po několikaletém vdechování aerosolů léčiv, ale klinické studie inhalačního podání dosud ještě neprobíhaly po dostatečně dlouhou dobu.

Podání léčiv přes kůži ve formě kapalných přípravků, mastí, past, krémů, gelů nebo léčivých náplastí může být stejně účinné jako podkožní injekce jen někdy, předností je však neinvazivní aplikace. Průnik léčiv přes kůži je ve srovnání s průnikem přes sliznice pomalejší, což však může být výhodné z hlediska prodloužení doby účinku léčiva

Léčiva pronikají přes kůži přímo do krevního oběhu, k efektu jaterní eliminace při „prvním průchodu“ u nich nedochází. Hlavní bariérou průchodu léčiva přes kůži je 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.

Galenika se zabývá fyzikálními i chemickými aspekty přípravy léčiv, technologií výroby léčivých přípravků včetně vztahů mezi složením a podmínkami výroby, příslušným technologickým zařízením, dále pak biologickou dostupností léčiv 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.

Při výrobě léčivých přípravků se kromě účinné látky používají i různé **pomocné látky (excipienty)**. Excipienty mají chemické a fyzikální vlastnosti, které usnadňují zpracování léčivé látky do požadované formy. Musí být s léčivou látkou kompatibilní, což znamená, že nesmí přispívat k jejímu rozkladu. Naopak by měly pomáhat zlepšovat stálost přípravku, a to jak při skladování, tak i při jeho podání. Mohou také ovlivňovat biologickou dostupnost a dobu trvání účinku a případně i smyslové vjemy spojené s podáním (např. maskovat hořkou chuť léčivé látky). Přitom samy nesmí mít v množství, v němž jsou v přípravcích použity, žádné terapeutické ani jiné výrazné biologické účinky.

Kromě excipientů se mohou při výrobě léčivých přípravků používat další „**technické**“ **pomocné látky**, např. rozpouštědla, které nejsou součástí finálního produktu. Přítomnost jejich zbytků 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 by mohla být kontaminována mikroorganismy nebo pyrogenními (horečku způsobujícími) látkami z bakteriálních stěn. Pro přípravu nesterilních lékových forem se používá „voda čištěná“, obvykle demineralizovaná voda připravená reverzní osmózou.

Vehikulem **olejových injekcí** jsou sterilní čištěné oleje, nejčastěji kukuřičný, bavlníkový, arašidový nebo sezamový (ten je nejstabilnější). 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 nebo se vodou ředí. Dalšími povolenými pomocnými kapalnými a polotuhými hydrofilními látkami, často také 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 kromě lipofilních přípravků používají i **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 obvykle tvoří kyselina stearová, stearylalkohol, cetylalkohol nebo estery kyseliny myristové, palmitové a stearové s vyššími alkoholy.

Konstitutivní složkou rektálních **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 celulóza 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 siričitany, v tukovém prostředí masťových základů tokoferoly (vitamin E a jeho analoga), 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 mohou doplňovat přísady látek, které s kovovými ionty **vytváří pevné cheláty**. Je to např. kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA, ve farmaceutické terminologii kyselina edetová) nebo organické vícesytné kyseliny (citronová, vinná, citrkonová) a jejich soli, popř. – v lipofilním prostředí – estery kyseliny citronové s vyššími mastnými kyselinami.

Některé léčivé látky jsou dostatečně stálé jen v určitém rozmezí hodnot pH. K nastavení optimálního pH kapalných přípravků se používají **pufry**, nejčastěji fosfátové, acetátové, borátové nebo citrátové. Pufry 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 jsou methyl- nebo propylparabeny (estery p-hydroxybenzoové kyseliny), thymol, fenol a krezoly, kyseliny sorbová a benzoová, alkoholy (chlorbutanol, benzylalkohol, fenylethylalkohol), kvarterní amoniové soli, jako je benzalkonium chlorid, cetylpyridinium chlorid, 1-[(ethoxykarbonyl)-pentadecyl]trimethylamonium bromid (= Septonex), poly(dimethylpropyl ammonium bromid) (= Polyquat), dále biguanidy (chlorhexidin, bromhexidin) a bromované nitroslooučeniny (bronopol, bronidox). Dříve se jako konzervovadla používaly i některé sloučeniny rtuti (sodná sůl ethylmerkurithiosalicilové kyseliny = thiomerosal, merthiolát). Ty byly většinou zakázány, udržely se jen v některých přípravcích pro oční lékařství.

Povrchově aktivní látky (tenzidy, surfaktanty) jsou látky s amfifilním (obojetným) charakterem, což znamená, že jedna část jejich molekuly je hydrofilní a druhá lipofilní. Charakterizuje je hodnota HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance), poměr mezi hydrofilitou a lipofilitou molekuly. Při hodnotě HLB do 9 převládá lipofilní charakter tenzidu, hodnoty 9-11 odpovídají vyváženému obojetnému (amfifilnímu) charakteru a při hodnotách nad 11 jde o hydrofilní tenzid. Obsahuje-li hydrofilní část tenzidu ionizovatelné skupiny, hovoříme o ionogenních tenzidech. Ty mohou být kationoidní (sem patří i některé výše zmíněné kvarterní amoniové sloučeniny), anionoidní (soli monoesterů kyseliny sírové s vyššími alifatickými alkoholy, např. sodné soli laurylsulfátu, hexa- a oktadecylsulfátu, alkylsulfonových kyselin – např. sodná sůl hexadecylsulfonové nebo dioktylsulfonantaronové kyseliny) a amfoterní (lecithiny, želatina nebo amidoalkylbetainy). Nejpočetnější jsou neionogenní tenzidy, které mají hydrofilní část tvořenou vysoce polárními neionizujícími skupinami (vyšší alifatické alkoholy, jejich ethery s polyethylen-glykolem, lanolin, cholesterol, estery cholesterolu, ethery polyethylen-glykolu s glyceridy vyšších mastných kyselin a polyoxyethylované oleje, „polysorbáty“ = estery sorbitanu s vyššími mastnými kyselinami a jejich polyoxyderiváty, blokované kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu, estery glykolu nebo propylenglykolu a vyšších mastných kyselin). Tenzidy se používají 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 na fázovém rozhraní ke snížení povrchového napětí. Toho lze využít k přípravě a stabilizaci emulzí.

Je-li koncentrace tenzidu vyšší, mohou ve vodném prostředí jejich molekuly asociovat za vzniku **micel**, shluků s lipofilním vnitřkem a hydrofilním vnějším povrchem. Určité množství (do 10% vztaženo na hmotnost tenzidu) jinak špatně rozpustného léčiva se může ve vnitřním prostředí micel rozpouštět za vzniku „micelárních roztoků“. Tenzidy tak mohou solubilizovat látky ve vodě špatně rozpustné. V prostředí lipofilních kapalin, např. olejů, se naopak mohou tvořit „obrácené“ micely, tj. vně lipofilní a uvnitř hydrofilní.

Micely jsou jednovrstvé a mají relativně málo uspořádanou strukturu. Některé látky s charakterem tenzidů, zejména fosfolipidy, mohou za určitých podmínek agregovat do vysoce uspořádaných struktur **liposomů**. Ty lze považovat za jakési váčky obsahující vodný roztok v obalu tvořeném jednou nebo více koncentrickými lipidickými dvojevrstvami. Liposomy se dostávají do buněk endocytózou a až tam se rozpadají. Toho lze např. využít k transportu některých vysoce cytotoxických léčiv do cílových nádorových buněk.

Látky zvyšující viskozitu stabilizují lékové formy tvořené disperzemi tím, že brzdí Brownův pohyb dispergovaných částic a tak brání jejich srážkám a spojování do větších agregátů. Patří mezi ně přírodní polysacharidy (arabská guma, tragant, algináty, hyaluronát, škroby), modifikované celulosy (methylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosity, hydroxyethylcelulosa), karboxymethylovaný škrob, želatina, některé polymery (polyvinylpyrrolidon – „povidon“, polyvinylalkohol – „poviol“, polymery akrylové kyseliny – „karpoly“, 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 přísady **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 jejich výrobu i balení, stejně jako pacientovu manipulaci. Z tohoto důvodu se účinná látka mísí s **plnivými** (fillers), inertními látkami, které vyplňují objem, aby se získaly přiměřeně velké tablety. Volí se tak, aby kromě funkce výplně objemu tablety přispívaly ke zlepšení vlastností tabletové směsi (tokové a lisovací vlastnosti tabletoviny, absorpce vlhkosti apod.) i hotových tablet (mechanická pevnost, rozpadavost a rozpustnost). Jako plnivo se často používá laktosa (různé typy: bezvodá – tam, kde je přítomnost vody nežádoucí; hydrát, kde voda nevadí; laktosa sušená v rozprašovací sušárně, která je tvořená dobře „tekoucími“ sférickými aglomeráty krystalických i amorfních částic), jiné cukry (mannitol, sacharosa a její směsi s invertním cukrem nebo modifikovanými dextransy – hlavně ve „žvýkacích“ tabletách), mikrokrytalická celulóza, škroby (neupravované i modifikované) i některé anorganické soli (uhlíčan 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 pak lisuje do tablet, mohou se pojiva přidávat i ve formě roztoků nebo gelů. Vhodnými „mokrymi“ pojivy jsou zejména přirozené nebo modifikované polysacharidy i syntetické polymery, které byly zmíněny 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 **rozvolňovač** (disintegrants), která zajistí jejich rozpad. Způsob dezintegrace tablety může být různý. Některá rozvolňovač vytváří v tabletě síť mikrokanálek, jimiž ve vlhkém prostředí GI traktu proniká do jádra tablety voda, která pak naruší síly odpovědné za adhezi částic. Mezi tento typ rozvolňovač patří především škrob, mikrokrytalická celulóza a formaldehydem sesíťovaný kasein. Jiná rozvolňovač tvoří částice, které při styku s vodným prostředím bobtnají a tím tabletu roztrhnou. Patří mezi ně další polysacharidy, jako je agar, algináty a rostlinné gummy. U některých látek se na rozvolňovací účinky mohou podílet oba mechanismy (škroby modifikované esterifikací kyselinou glykolovou). V šumivých tabletách se jako rozvolňovač používají směsi kyseliny vinné nebo citronové a hydrogenuhlíčitanu 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 tak, že snižují tření mezi částicemi tabletové směsi. Zamezují tím vytváření prázdných míst („mostů“) v násypkách tabletovacích lisů i lisovacích maticích a tím zajišťují větší hmotnostní i obsahovou rovnoměrnost tablet. Jako kluzné látky se zejména používají 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 přilnavosti tabletoviny a tím zabraňují jejímu nalepování na razníky a raznice (matrice) tabletovacích lisů.

Tablety lze připravit i v případě, je-li účinnou složkou kapalná nebo polotuhá látka. Přitom se látka rozpustí a roztok nasákne do vhodného **absorbentu**. Pevný absorbent s účinnou látkou se pak dále zpracovává, jako kdyby šlo o částice pevné látky. Úlohu absorbentů může plnit řada běžných plniv, dále pak různé porézní minerální látky, jako je např. kaolin nebo bentonit. Zvláštním typem absorbentů jsou regulátory vlhkosti, jako je silikagel. Ten se přidává do tabletoviny v případě, že léčivá látka je hygrokopická.

Je-li kapalná složka těkavá (jako např. nitroglycerin), pak lze omezit její ztráty odpařováním přísadkou **fixačních látek**, např. polyethylenglykolů.

Potah tablet může plnit řadu funkcí. Může zabránit nepříjemným chuťovým vjemům, zvyšovat stabilitu léčivého přípravku, popř. regulovat rychlost uvolňování léčivé látky. Dříve se k potahování tablet používal roztok sacharosy obsahující arabskou gumu a želatinu, popř. i škrob. Nověji se tablety potahují filmotvornými látkami, jakými jsou zejména kopolymery esterů kyseliny akrylové a methakrylové (chráněný název Eudragit), polyvinylpyrrolidon a některé deriváty celulosy (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. Používají se proto k získání „enterického“ neboli „enterosolventního“ potahu, který chrání účinné látky tablety před kyselou hydrolyzou v žaludku a zlepšuje tak účinnost podání. Nástup účinku je pak pozvolnější, což může, ale nemusí být výhodou. Jako enterický potah se dříve používal šelak, který je však v současné době nahrazován modifikovanými celulosami (ethylcelulóza, ftalát hydroxypropylcelulosy) 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 k barvení léčiv nesmí používat některá barviva, která byla paradoxně povolena 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 přísadkou sacharosy a různých sladkých sirupů, naopak příliš sladká chuť se zmírňuje přísadkou malého množství hořkých látek. Vnímání chuti lze upravit i přísadkou látek zvyšujících viskozitu nebo zpracováním do formy emulzí (rybí tuk). 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. mají mít stejný **osmotický tlak** jako krev. Kdyby měly osmotický tlak nižší (byly by hypotonické) nebo vyšší (hypertonické), pak by po intravenózním podání mohlo docházet k narušení krvinek a hemolýze, popř. vzniku thrombů; intramuskulární nebo subkutánní podání by bylo bolestivé a docházelo by k nekrotizaci. Podobně bolestivé by mohlo být podání očních léků, pokud by nebyly isotonické s obsahem spojivkového vaku. K úpravě osmotického tlaku parenterálních přípravků se nejčastěji používá chlorid sodný nebo draselný, popř. glukosa, v očních přípravcích chlorid sodný nebo i 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 nabízí pro vývoj a výrobu léčivých forem excipienty v lékopisné kvalitě připravované v souladu se zásadami SVP. Výroba schválněných excipientů je finančně výhodná, protože umožňuje vysoké zhodnocení relativně levných surovin.

Jednotlivé lékové formy a jejich výroba

Parenterálními přípravky jsou **injekce** nebo **infuze**. Infuze mohou být dodávány již hotové, balené v infuzních vacích připravených pro okamžité použití, takové infuze jsou ale příliš objemné. Přednost proto dostávají **koncentráty**, z nichž se infuze připravují před aplikací naředěním isotonickými roztoky (0,9% NaCl, 1,12% KCl, 5,4% glukosa apod.). Parenterální přípravky nesmí obsahovat viditelné pevné částice a musí být sterilní.

Je výhodné, když injekce nebo koncentráty pro přípravu infuzí jsou tvořeny pravými nebo koloidními roztoky. Někdy však omezená stálost nedovoluje, aby látky byly přechovávány ve formě roztoku. Pak bývají injekce nebo koncentráty pro infuze vyráběny ve formě sterilních pevných prášků, které se před použitím „rekonstituují“ přidáním vody pro injekce. 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) mohou mít jinou aciditu nebo osmotický tlak, popř. mohou obsahovat i tenzidy nebo netoxická rozpouštědla, protože koncentrát se před podáním mnohonásobně ředí. Injekce aplikované podkožně nebo do svalů mohou být tvořeny roztoky nebo emulzemi léčivé látky v olejích.

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

Sterilizace se může provádět **působením „suchého tepla“**, např. vyhříváním na 160°C po dobu 60 minut, nebo „**vlhkého tepla**“, kdy se předměty vyvařují ve vodě 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, nelze ji však použít pro všechny léčivé přípravky. Alternativou je sterilizace chemická (nejčastěji plynným ethylenoxidem), ultrafialovým nebo ionizujícím zářením, zejména však **mikrofiltrací**. Při výrobě injekcí se nejčastěji používá sterilizační filtrace roztoků přes mikrofiltry o velikosti pórů 0,2 μm (zachycují bakterie), popř. 0,07 – 0,12 μm (zachycují i viry). **Odstranění pyrogenů** (endotoxinů) je obtížnější než sterilizace. Z obalů, pomůcek a nástrojů lze pyrogenní látky odstranit působením suchého tepla, přitom je však třeba vyhřívát předměty až na 250°C. Pyrogeny procházejí póry mikrofiltrů, odstranily by je až ultrafiltrační membrány s ještě menšími póry. Některé materiály filtrů, nebo i aktivní uhlí, mohou ale pyrogenní liposacharidy zachycovat adsorpcí. Z vody se odstraní pyrogeny při reverzní osmóze nebo destilací, takto připravenou apyrogenní vodou pak lze z některých materiálů odstranit pyrogenní látky oplachem.

Jak bylo zmíněno, hotové přípravky obsahující nestálé látky nelze sterilizovat teplem, chemicky ani zářením, ale jen **mikrofiltrací**. Vzhledem k problémům, které sterilizace a depyrogenizace přináší, je výhodnější, když se parenterální přípravky vyrábějí asepticky, aby nebyly v průběhu výroby kontaminovány bakteriemi ani pyrogenními látkami. Výroba injekcí a koncentrátů pro infuze je v takovém případě nesmírně náročná s ohledem na požadavky na aseptičnost prostředí. To, že se během výroby provedla sterilizace nebo depyrogenizace, není ale spolehlivým důkazem, že přípravek je skutečně sterilní. Jednoznačný důkaz sterility poskytne až výsledek zkoušky na nepřítomnosti mikroorganismů a pyrogenních látek.

Aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci, musí se výroba parenterálních přípravků provádět za přísně kontrolovaných podmínek v „**čistých prostorech**“, tj. v prostředí prakticky zbaveném pevných částic a mikroorganismů. Aseptičnost prostředí je udržována účinnou vzduchotechnikou (sterilní filtrace vzduchu, mírný přetlak a častá výměna filtrovaného vzduchu, specifické vzduchotechnické řešení vstupů personálu a materiálů) i organizačními opatřeními (omezený přístup, speciální oblečení, krytí vlasů a vousů, apod.). Výhodné, ale nákladné, je provádění některých výrobních operací v izolátorových boxech, které jsou obsluhované zvenčí.

Pomineme-li vysoké nároky na aseptičnost, pak ale je **technologie výroby kapalných roztokových injekcí a koncentrátů pro infuze** v podstatě velmi jednoduchá.

Léčivá látka se rozpustí v menším množství rozpouštědla (vody pro injekce apod.), které může obsahovat solubilizátory, přidají se další pomocné látky (stabilizátory, konzervační přísady apod.), po rozpuštění se upraví pH, 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 a apyrogenních lahviček z bílého nebo tmavého skla. Lahvičky se zazátkují sterilními zátkami, „septy“, z biologicky inertní pryže a zajistí proti otevření hliníkovými výlisky – 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 zatačovány. Ampule byly z tenkého skla, aby se mohl vršek po nařiznutí odломit. Přitom však hrozilo rozbití a poranění ošetřujícího. Pokud ampulka obsahovala roztok pro více injekcí, hrozila kontaminace. Dnes se pryžová zátka propíchne jehlou a roztok se natáhne do injekční stříkačky. Materiál zátky musí být tak pružný, aby po vytažení injekční jehly zůstala lahvička opět neprodyšně uzavřená. Ve snaze ještě více zjednodušit manipulaci a zvýšit bezpečnost nemocničního personálu i pacientů se některé injekční přípravky také již přímo plní do jednorázových injekčních stříkaček.



Příklady zařízení pro sterilní rozplňování kapalných injekcí a koncentrátů pro infuze

Některá léčiva nejsou tak stálá, aby mohla být přechovávána v roztoku. V takovém případě se injekce a koncentráty pro infuze obvykle **lyofilizují**, suší ve zmrzlém stavu.

Sterilní roztok léčiva se přitom 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 prostor s lahvičkami se evakuuje. Ve vysokém vakuu led vysublimuje. Při sublimaci („primárním sušení“) se lahvičky mohou přehřívát, protože obsah se sublimačním teplem ochlazuje, teplota však nesmí překročit eutektickou teplotu, při níž roztok taje. Po vysublimování ledu se obsah dosušuje, obvykle při $20-40^{\circ}\text{C}$ („sekundárním 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 při zmrazování (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.



Průmyslové lyofilizační zařízení pro výrobu "suchých" injekcí

Alternativou k lyofilizaci je sušení roztoků na rozprašovací sušárně a sterilní rozplňování prášků.

Tato technika ale 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 (např. 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 ethanolom, vodou nebo vodným ethanolom a případným zahuštěním. Extrakty mohou být také odpařeny do sucha nebo vysušeny na rozprašovací sušárně. Takto zpracované se pak používají jako stabilní polotovar 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 byly vypity. Místo do sáčků se pak prášky začaly plnit do dvoudílných **tobolek (kapslí)**, které pacient polykal. Tím byly potlačeny nepříjemné chuťové vjemy.

Nejprve to byly oplatkové tobolky, které se používaly ještě v polovině 20. století. Plnily se zprvu v lékárnách („Harburn“, prášek proti horečnatým onemocněním obsahující chinin), později je dodávali výrobci léčiv již naplněné (Harbureta). Oplatky nebyly pevné a lepily se na patru, takže jejich polykání činilo potíže. Byly proto postupně nahrazovány **tvrdými želatinovými tobolkami** vyráběnými z čisté želatiny s přidávkou 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 byl prokázán 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. Po polknutí tobolky v žaludku nabobtnají, změkknou a léčivá látka se z nich uvolní. Působením formaldehydu lze želatinu vytvrdit tak, že odolá působení žaludeční šťávy. Z tvrzené tobolky se pak léčivo uvolňuje až v mírně alkalickém prostředí ve střevě. 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 nesplovaly. Tvrzení proto bylo nahrazeno nanášením „enterosolventního“ (až ve střevě se rozpouštějícího) potahu na tobolku.

Tobolky jsou dvoudílné. Do spodní části 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. Tobolky pak mají lepší obsahovou rovnoměrnost. Pro další zlepšení tokových vlastností se k práškovitému léčivu nebo jeho směsi s plnivem přidávají kluzné látky. Po naplnění spodní části se tobolka uzavře nasazením horní části, kloboučku.



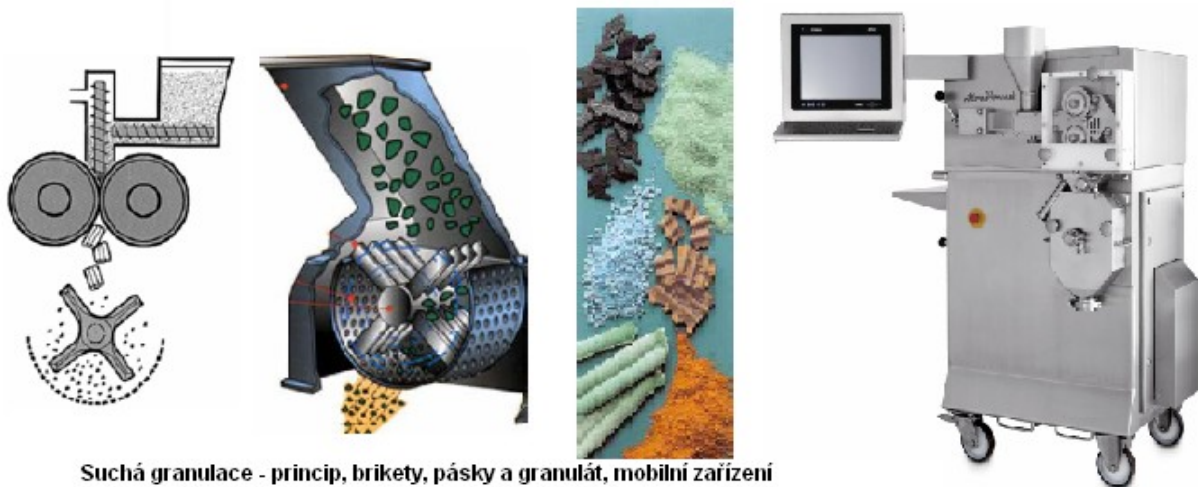
Příklad zařízení pro plnění a uzavírání tobolek

Plnění tobolek je v současnosti plně automatizováno.

Plnicí zařízení nejprve usadí prázdné tobolky ve vertikální poloze, zvedne klobouček a spodní část zaplní určeným množstvím prášku nebo granulátu 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. nanesením 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 potíštěny. Moderní automatické kapslovací zařízení dokáže naplnit a uzavřít až statisíce tobolek za hodinu.

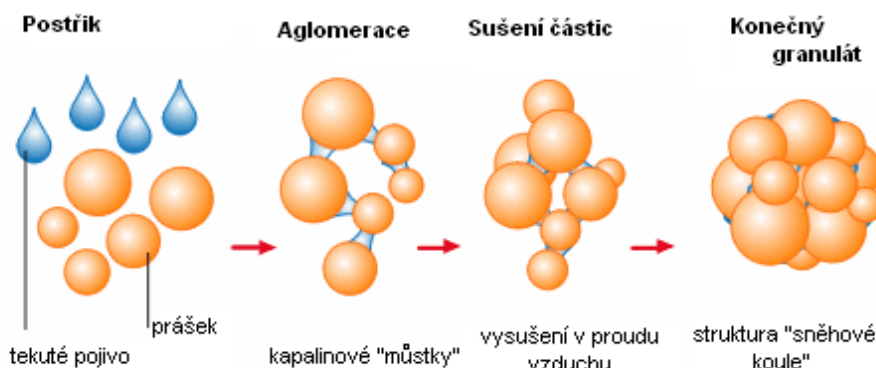
Plnění tobolek je usnadněno, použije-li se k němu **granulát** tvořený většími částicemi obsahujícími léčivo a pomocné látky. Granulát se připravuje **suchou** nebo **mokrou granulací**.

Při **suché granulaci** se léčivá látka smísí s pomocnými látkami a směs se slisuje do velkých tablet („briket“) nebo ve válcových kompaktozech (roller compactor) stlačí do plochých pásků. Brikety nebo pásky se pak rozmělní na částice vhodné velikosti. Suchá granulace je technologicky jednodušší, je vhodná pro látky citlivé na vlhkost, nevýhodou je vyšší prašnost.



Suchá granulace - princip, brikety, pásky a granulát, mobilní zařízení

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 granulární zařízení v nevybušném provedení). Po rozmíchání se ze zvlhčené hmoty připraví protlačením přes síto nebo šterbinu zrna granulátu. Následuje sušení, po němž se granulát zhomogenizuje a přeseje. 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 vháněného 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.



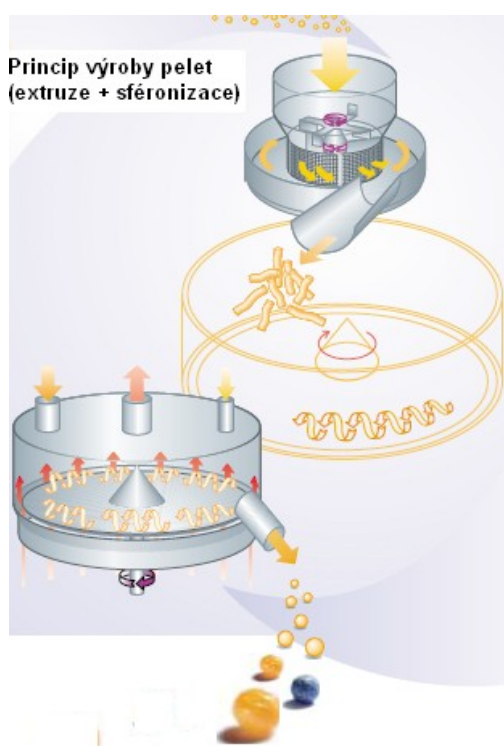
Princip vlhké granulace



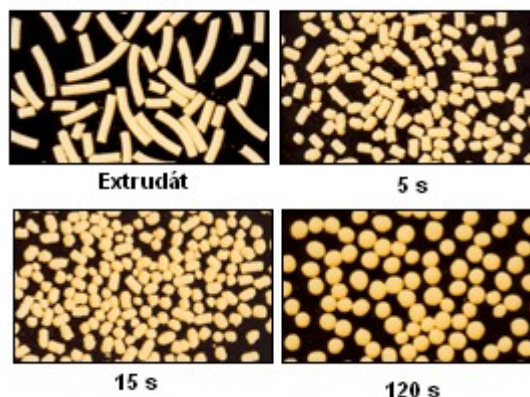
Fluidní granulátor

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

Pelety se získávají vytlačováním pastovité směsi léčiva s pomocnými látkami v extrudérech a rozsekáním vytlačované hmoty na válečky. Válečky se pak zaoblí rotací v komoře sféronizéru a nakonec se kulovité pelety vysuší a případně opatří vhodným potahem. Způsob přípravy, velikost a složení pelet, resp. druh a síla potahu ovlivňují rychlost uvolňování léčiva. U některých moderních léčivých přípravků se kapsle plní směsí několika druhů pelet, čímž se dosáhne rovnoměrného uvolňování léčiva po delší dobu.



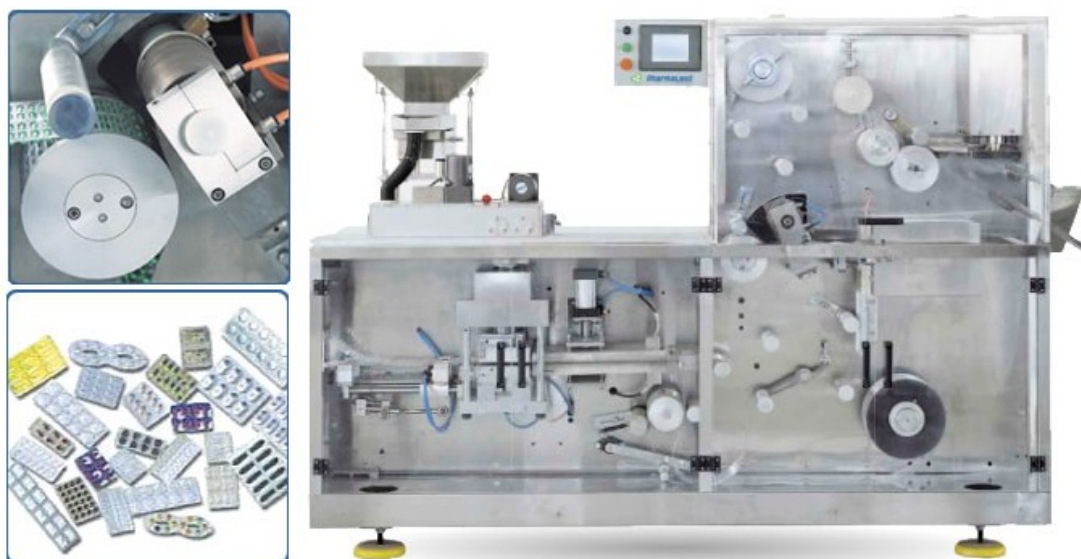
Sféronizace extrudátu



Vedle tvrdých tobolek se používají i **měkké želatinové tobolky**. Plní se do nich kapalné přípravky.

Měkké želatinové tobolky se mohou používat pouze pro kapalné přípravky obsahující nanejvýš 5% vody. Jsou to zpravidla roztoky nebo suspenze léčivých látek ve vehikulech olejovitého charakteru (jedlé oleje, syntetické a polo-syntetické 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 niž je přivařena rovná folie.



Zařízení pro balení tablet nebo tobolek do "blistrů".

Zařízení tepelně tvaruje plastovou folii, usadí tablety/kapsle do výdutí, uzavře krycí folii a zajistí potisk a vytlačení čísla šarže/exspirace

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) a zejména pak z 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 tobolek se spodní část blistru překryje rovnou, obvykle hliníkovou, folií, která je na spodní straně laminována tenkou vrstvičkou plastu a na horní straně bývá potištěna. Tlakem a zahřátím se obě folie pevně spojí. Hotové blistry se pak balí do sekundárních obalů, kterými obvykle jsou potištěné kartonové krabičky. Oproti lahvičkám používaným hlavně v USA mají blistry výhodu v delší stabilitě léčivých přípravků (léčiva balená do lahviček se musí spotřebovat do jednoho roku po otevření lahvičky, někdy však pouze během jednoho měsíce).

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 nepříjemně 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.

Z těchto důvodů je v mnoha případech nutné připravovat tablety **lisováním granulátu**.

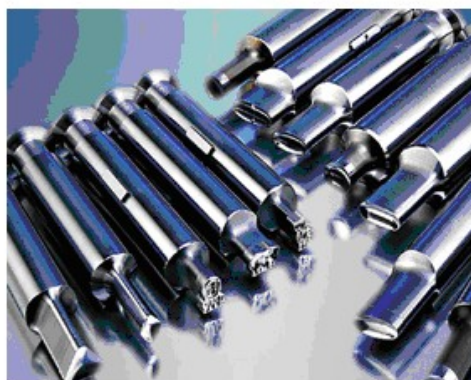
Granuláty jsou polotovary, jejichž příprava suchou nebo mokrou granulací byla zmíněna při plnění tobolek. Tablety připravené lisováním granulátu mají rovnoměrnější složení a lepší mechanické vlastnosti než tablety získané přímým lisováním. Jejich rozpad v žaludku nebo střevech je dvoustupňový: tableta se nejprve rozpadne na granulace 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 razídkem (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 razídku slisuje. Výlisek je pak z raznice vytlačen a postup se opakuje. Některé stroje umožňují i výrobu vícevrstevných tablet.



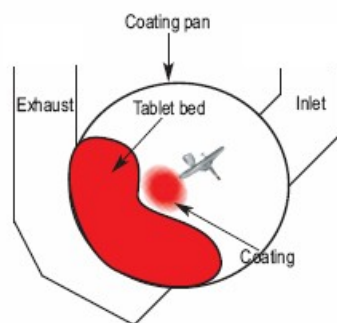
Tabletovací lis



Příklady horních a dolních razídel

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 koncentrované roztoky sacharosu. Dnes se jádra tablet potahují roztoky filmotvorných látek. Ty se nanášejí postříkem na jádra tablet vznášející se v proudu ohřátého vzduchu ve fluidním potahovacím zařízení. Postřík se přitom hned usuší.



Princip potahování tablet a potahovací zařízení

Hotová tableta se nakonec balí do primárních obalů. Těmi mohou být lahvičky, dnes se však (především v Evropě) častěji používají blistry (viz balení tobolek). Dříve se místo plastových nebo hliníkových blisterů používaly k balení tablet 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).

Běžnou lékovou formou **kutánních (kožních) kapalných topických přípravků** jsou **lotia** (český farmaceutický název je „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 kapalně 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 kapalně přípravek je dodáván ve formě nasáklých papírových, gázových nebo polymerních polštářků nebo houbiček. Požadavky na sterilitu nejsou většinou příliš vysoké, sterilita je však vyžadována u očních kapek a přípravků určených pro ošetření vážnějších poranění kůže.

Důležitou 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, obvykle nad 25%. **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 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 z masťového základu. 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 tuhající směsi. Druhý způsob se používá v případě léčiv, která nejsou tepelně stálá. Spočívá ve vmíchání léčiva do masťového základu za studena. Pokud se léčivo v základu nerozpouští, připraví se jeho jemná disperze v koloidním mlýnu, šterbinovém 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 nejvyšší 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 pěny. **Gely** se mohou připravovat dispergováním polymerní složky v horké kapalně 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 zvolenou plochou aplikované náplasti (u některých typů) a dlouhodobý účinek.

Doba účinku je určena u nejjednodušších typů rychlostí průniku léčiva z lepivé vrstvy přes kůži, u novějších typů rychlostí difuze léčiva z matrice, v níž je léčivo dispergováno, nebo difuze roztoku z „rezervoáru“ přes polopropustnou polymerní membránu. Tak např. nitroglycerin aplikovaný pod jazyk, začne při srdečním záchvatu velmi rychle účinkovat, působí však jen krátce. Při použití nitroglycerinové masti trvá účinek 4-8 hodin, nitroglycerinové náplasti zajišťují profylaktické působení nitroglycerinu po 24 hodin. V nejjednodušších náplastech je léčivo dispergované přímo v adhesivní složce náplasti nanesené na vnější krycí folii. Nové typy léčivých náplastí představují už poměrně sofistikovaný systém podávání léčiva. U těchto typů ale nelze regulovat dávku velikostí náplasti - nedají se ale stříhat. Příkladem může být náplast Transderm-Scop (Novartis) obsahující skopolamin. Používá se k prevenci mořské nemoci a podobných kinetóz. Účinek trvá asi 30 hodin. Základem je disperze skopolaminu ve vysoce propustné matici nanesená mezi vnější nepropustnou folií a makroporézní membránou, která řídí rychlost difuze léčiva. Na membráně je lepivá vrstva, kterou se náplast lepí na kůži. Lepivá vrstva je opatřena krycí folií, která se před aplikací odstraní. Různé firmy používají k výrobě svých léčivých náplastí různé postupy, obecným 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 připojených k zásobníku léčiva a zpevněných pokovením, který se nalepuje na kůži. Po odtržení krycí fólie na vnější straně náplasti se roztok léčiva vtlačí pod kůži. Mikro Jehličky jsou zkoušeny např. pro podávání insulínu. K podkožní aplikaci vakcín se údajně zkouší i určitá modifikace tetovacího zařízení.

Čípky mohou představovat výhodnou alternativu injekčního nebo i perorálního podání.

Vyrábějí se 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 chladicím tunelu se zablistrované čípky nechají zchladnout.

Aerosolové přípravky jsou tvořeny roztokem nebo jemnou disperzí účinné látky, která je plněna pod tlakem do hliníkových (obvykle potažených ochranným filmem) nebo plastových nádobek s rozprašovačem a ventilkem. Po stisknutí ventilku se tlakem hnacího plynu kapalina rozpraší na aerosol.

Některé nové aerosolové přípravky mají ventilkly, 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 jsou vhodné pro podávání léčiv, která jsou účinná již ve velmi nízkých koncentracích (např. hormony). Zajišťují dlouhodobý účinek léčiva, a to po dobu několika měsíců až let.

Např. implantát Norplant, antikoncepční přípravek s dlouhodobou účinností, uvolňuje levonorgestrel po dobu 5 let. Implantáty obsahují léčivo dispergované buď v biologicky inertním polymeru, z něhož se uvolňují difuzí, nebo v biodegradabilním polymeru (např. polylaktidy nebo polyglykolidy), z něhož se léčivo uvolňuje při postupném hydrolytickém štěpení polyesterových vazeb. Aplikace implantátů vyžaduje drobný chirurgický zákrok, obvykle jde o vpravení implantátu pod kůži (resp. nahrazení vyčerpaného implantátu novým). Místo toho mohou být použity i speciální **injekce** se suspenzí mikrokuliček z biodegradabilního polymeru obsahujícího rozpuštěné nebo dispergované léčivo. Alternativou jsou injekce obsahující léčivo ve speciálním biodegradabilním základu, který je při cca 45°C kapalný, ale při teplotě těla polotuhý nebo tuhý.

Vedle podkožních implantátů se používají se i implantáty voperované na místo účinku. Specifickým druhem takových implantátů jsou **stenty** uvolňující léčivo.

Příkladem implantátů vpravovaných na místo účinku jsou „oplatky“ Gliadel, které se vkládají na místo vzniklé po vyoperování mozkových nádorů. Z těch se pak zvolna uvolňuje protinádorové léčivo, které zbytkové nádorové buňky v okolí vyoperovaného nádoru, ostatní tkáň však nepoškozuje. Stenty jsou trubičky z pevného nerezového pletiva o průměru 2,5-4 mm a délce 15 – 28 mm. Vpravují do ucpaných cév, které mechanicky rozšiřují a zvyšují průtok krve do srdce. Problémem je, že rozšířené cévy postupně znovu zarůstají, dochází k tzv. restenóze. Použijí-li se však stenty uvolňující léčivo blokující růst a dělení buněk, např. paklitaxel (používaný primárně jako protinádorové léčivo), pak se nové zarůstání arterií výrazně zpomalí (5-6 x).

Vývoj léčivých přípravků

Vývojem léčivého přípravku, tj. lékové formy účinné látky, se zabývají farmaceutičtí technologové. Vývoj začíná **preformulačními studii**, při nichž se vybírají pomocné látky vhodné pro výrobu a použití léčivého přípravku. Přitom se studuje **snášlivost** (kompatibilita) léčivé látky s různými pomocnými farmaceutickými látkami běžně používanými ve vyvíjené 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 nedošlo ke spečení, roztavení nebo zbarvení směsi, vzniku zápachu, poklesu obsahu účinné látky a nárůstu množství nečistot. U **kapalných lékových forem** se vedle zkoušek kompatibility s běžnými složkami injekcí (voda, alkoholy, cukry, soli) zjišťuje stabilita účinné látky v závislosti na pH a na přítomnosti těžkých kovů (s přidáním i bez přídavku chelatujících látek), vliv přídavku antioxidantů (v atmosféře kyslíku a dusíku), konzervačních činidel, vliv světla (vzorky v bezbarvých a hnědých lahvičkách), kompatibilita s materiálem zátek a možnost sterilizace teplem. Přitom se 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 kompatibility 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 apod., v krajním případě změnou lékové formy (např. náhradou kapalné injekce za lyofilizát). Na základě preformulačních studií se pak navrhnou potenciálně vhodné a **cizími patenty nechráněné 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 a navržena formulace přípravku, 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 kluzné látky, střední velikost částic a distribuce velikosti částic, popř. polymorfní 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 lahviček, 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 podobně jako při optimalizaci postupu syntézy léčivé látky. Optimalizace začíná provedením faktorových experimentů. Pak se hodnoty nejdůležitějších parametrů doladují s využitím optimalizačních postupů, např. simplexové optimalizace (viz Farm 05). Složení a způsob výroby je přitom třeba optimalizovat nejen z hlediska dosažení požadovaných parametrů u **právě vyrobeného přípravku**, ale i z hlediska jeho **dlouhodobé chemické, fyzikální a biologické stability a také patentoprávního stavu**. Cílem optimalizace je vyvinout takové složení a způsob výroby zaručující, že bude reprodukovatelně vyráběn vysoce kvalitní přípravek, který bude za předepsaných podmínek skladování dlouhodobě stabilní.

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 skladovaný 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 (postup při validaci procesu výroby léčivých přípravků je podobný jako při výrobě léčivých látek – viz Farm05) a úspěšným výsledkem řádných zkoušek stability (viz Farm07), kdy se získávají podklady potřebné pro registraci léčiva.

Správná výrobní praxe

Správná výrobní praxe (SVP; Good Manufacturing Practice, GMP) představuje zásady, které musí dodržovat každý výrobce i distributor léčivých látek a léčivých přípravků. Smyslem SVP je ochrana pacientů před riziky, které by pro ně představovala léčiva s nevyhovující kvalitou nebo nevhodná pro předpokládané použití. Jde o zásady, které se prakticky ve stejné podobě uplatňují v celé Evropě i ve vyspělých mimoevropských zemích. V ČR vychází zásady SVP ze zákona o léčivech. Jejich (zatím) aktuální verzi uvádí vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství (protože nejde jen o humánní, ale i o veterinární léčiva) č. 411/2004 Sb., která je českou verzí Směrnice Evropské komise č. 2003/94/ES o správné výrobní praxi.

Zásady SVP byly nejprve formulovány a uplatňovány ve Spojených státech jako reakce FDA na tragické případy zapříčiněné nekvalitou některých léčiv. Cílem zásad je zajistit, aby léčiva byla kvalitní a bezpečná, tj. že je lze reprodukovatelně vyrábět schváleným postupem za schválených podmínek ve schválených prostorách a aby veškeré činnosti při výrobě byly řádně dokumentovány. Zásady SVP se týkají zejména výroby léčivých přípravků, ve značné míře se však uplatňují i při výrobě léčivých látek, zejména finálních stupňů jejich výroby. Někdy se hovoří o soudobé SVP (current GMP, c-GMP), čímž se zdůrazňuje nutnost pravidelně přezkoumávat podmínky výroby léčiv a aktualizovat je s ohledem na technický pokrok a zvyšující se požadavky na kvalitu a bezpečnost. Kontroly dodržování zásad SVP provádí při pravidelných inspekcích u výrobců pověřené státní instituce. V ČR to je Státní úřad pro kontrolu léčiv, SÚKL. Pokud chce český výrobce dodávat léčiva na zahraniční trhy, musí počítat i s kontrolou cizích lékových agentur, jako je např. americká FDA.

Podle vyhlášky o SVP musí každý výrobce zajistit, že veškeré činnosti při výrobě léčiv jsou prováděny v souladu s údaji ve schválené žádosti o registraci.

Dojde-li při výrobě ke změnám proti údajům z registrační dokumentace, musí výrobce podat žádost o změnu registrace. Výrobu změněným postupem může provádět až poté, co změna je schválena.

Základním ustanovením zásad SVP je požadavek na vytvoření a udržování systému zabezpečení jakosti léčiv zahrnující aktivní účast řadových zaměstnanců i vedoucích pracovníků výrobce.

Zásady SVP proto velkým důrazem klade na personální i technické zajištění kvalitní výroby. Jednotliví pracovníci mají v systému SVP přesně vymezeny své povinnosti a pravomoci, výrobce jim musí zajistit řádné vyškolení i průběžné doškolování. Mimořádně velký význam má i řádné dokumentování všech kroků a operací, které mohou ovlivnit jakost léčiva. Dokumentační systém musí být vytvořen tak, aby umožnil sledování historie výroby a změn zavedených během vývoje. Zejména je důležité, aby byly řádně zaznamenány všechny odchylky a zjištěné závady v procesu výroby a aby byly dokumentovaně důsledně prošetřeny. Důležitou součástí dokumentace je potvrzování všech kroků a opatření při výrobě i kontrole léčiv odrážející osobní odpovědnost všech zúčastněných.

Vedle toho stanoví SVP požadavky na hygienickou stránku výroby včetně technických opatření zajišťujících, že nedojde ke kontaminaci produktů cizorodými látkami nebo mikroorganismy.

Výrobní prostory a zařízení musí být navrženy a konstruovány tak, aby bylo minimalizováno riziko křížové kontaminace a záměny resp. i jiných chyb, umožněno účinné čištění a údržba. Výrobní prostory a zařízení musí být kvalifikovány, tj. musí být dokumentovaně ověřeno, že jsou vhodné pro daný účel. Nejpřísnější jsou předpisy pro výrobu parenterálních přípravků, které není možné podrobit finální sterilizaci. Výroba takových přípravků musí být prováděna ze sterilního materiálu technologií, která vylučuje mikrobiologickou, chemickou nebo fyzikální kontaminaci v pracovním prostoru třídy čistoty vzduchu A, který je umístěn v prostorách třídy čistoty vzduchu C, požadavek sterility materiálu se přitom zajišťuje tepelnou sterilizací nebo mikrobiální filtrací. Aby nedošlo k mikrobiální kontaminaci, zajišťuje se přitom ve výrobních prostorách vzduchotechnickými opatřeními mírný přetlak vzduchu, který při otevření ošetřených prostor brání proudění potenciálně kontaminovaného vzduchu dovnitř. Výjimkou je výroba parenterálních přípravků obsahujících cytotoxické látky, které se navíc musí vyrábět v bezpečnostních podtlakových boxech s laminárním prouděním a odtahem (s filtrací) mimo prostor, které jsou umístěny v prostorách třídy A. Pro ilustraci lze uvést, že v 1 m³ vzduchu v prostorách třídy A smí být za provozu i za klidu pouze 3520 částic větších než 0,5 μm a 20 částic větších 5 μm, v třídě C to může být za klidu 352000 částic ≥ 0,5 μm a 2900 ≥ 5 μm, za provozu to může být 10x více.

Ustanovení SVP se dále týkají nákupu, skladování a hodnocení surovin, „propouštění“ surovin a meziproductů do výroby a označování a propouštění hotových výrobků pro distribuci, postupy řešení neshod se specifikací, činnostmi při reklamaci a stažení výrobků z trhu.

Požadavky SVP také určují doby uchovávání vzorků, organizaci a četnost vnitřních i externích inspekcí a kontrol (u výrobců léčivých látek provádí SÚKL pravidelnou kontrolu jednou za 3 roky). V neposlední řadě specifikují náležitosti, které jsou součástí žádostí o povolení výroby léčiv a o povolení změn při výrobě nebo kontrole.

Kontrolní otázky pro zopakování

1. Co lze ovlivnit způsobem podání léčiva?
2. Co určuje způsob podání léčiva?
3. Jaké rozlišujeme skupiny léčivých přípravků podle způsobů podání? Uveďte příklady.
4. Co je předmětem farmaceutické technologie?
5. K čemu slouží excipienty?
6. Jak se rozdělují excipienty podle své funkce v léčivém přípravku? Uveďte příklady pro každou skupinu.
7. Které typy pomocných látek mohou obsahovat tablety léčivého přípravku?
8. Co patří mezi pevné lékové formy a jaké jsou na ně kladené nároky?
9. Jaké jsou požadavky na vodu pro injekce?
10. Co je hlavním kvalitativním požadavkem na injekce a koncentráty pro infuze?
11. Jak se provádí sterilizace perorálních léčivých přípravků?
12. Jak se mohou vyrábět tablety?
13. Jaké druhy tobolek se vyrábějí, čím a jak se plní?
14. Co patří mezi topické léčivé přípravky?
15. Co se provádí při preformulačních studiích léčivého přípravku?
16. Co je cílem optimalizace způsobu výroby léčivého přípravku?
17. Co je správná výrobní praxe?
18. Jaké jsou hlavní zásady správné výrobní praxe?