

Podávání léčiv a lékové formy

Farmakoterapie, léčba nemocných 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 imunosupresiv 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 (rozdíl mezi „systémovými“ onemocněními postihujícími celý organismus a např. lokalizovanými kožními projevy) a v neposlední řadě i specifika pacienta (věk, pohlaví, těhotenství apod.) a jeho zájmy (preferenze neinvazivního 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 dnes již spíše jen výjimkou. Lékárníci sami připravovali také 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 různých 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 koncentraci léčiva v krevním oběhu udržuje v terapeutickém rozmezí, tj. velikost dávky, nástup a trvání léčebného účinku.

Léčivý přípravek by 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 přípravek 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 zažívacím traktu, zdravotní stav a fyzická aktivita pacienta
- potřebná dávka léčiva se dostala do cílového orgánu, aniž by se přitom projeví nežádoucí účinky na jiné orgány
- stabilita léčivého přípravku byla stejná nebo raději lepší, než je stabilita léčivé látky
- výroba byla jednoduchá a dobře reprodukovatelná a přípravek měl rovnoměrné složení
- nebyl při výrobě a skladování 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.

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. lítí). 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 (intratekální, 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.

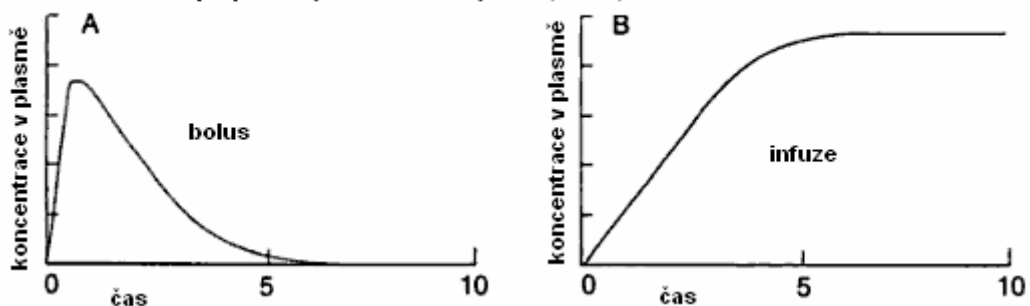
Perorální (gastrointestinální) léčiva jsou tablety a tobolky, popř. roztoky, nebo suspenze prášků apod. podávané ústy (*per os; os, oris* = latinsky ústa). Polykají se a přechází do žaludku a střev, kde se léčivo absorbuje. Tím se odlišují od **orálních přípravků**, které se absorbují již z ústní dutiny a které tedy vlastně jsou topickými léčivy (viz dále). Vedle kloktadel, gelů na dásně, léčivých zubních past apod. mezi ně patří např. bukální (*bucca* – latinsky tvář), lingvální (*lingua* – lat. jazyk) nebo sublingvální tablety podávané na nebo pod jazyk. Speciálními orálními přípravky jsou také léčivé žvýkačky nebo lízátká pro děti.

Topická léčiva se aplikují na různá místa organismu (*topos* = řecky místo), zejména na kůži a sliznice. Kutánními (*cutis* = latinsky kůže) přípravky jsou emulze a roztoky, masti, krémy, gely, pasty a léčivé náplasti aplikované na kůži. Na sliznicích tělesných dutin se aplikují rektální a vaginální čípky a masti, další topické přípravky se aplikují do očí (oční kapky, masti), uší, nosu i ústní dutiny (např. kloktadla nebo gely na dásně). Rozšiřují se aerosolové přípravky pro inhalační podání (léčivo se pak absorbuje sliznicemi dýchacích cest a v plicích). Speciálními topickými přípravky 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.

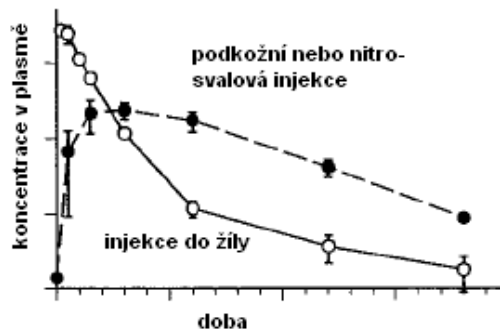
Léčivo se přitom rozptýlí v žilní krvi, kterou srdce napumpuje do plic. Odtud se dostává s okysličenou krví k cílovým orgánům. Pomineme-li určitou eliminaci v plicích, je množství léčiva v cílovém orgánu určeno poměrem množství krve v orgánu k celkovému množství krve. Při podání léčiva naráz v jedné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

Časový průběh změny plasmatické koncentrace léčiva při podání jednorázové injekce (bolus) a infuze

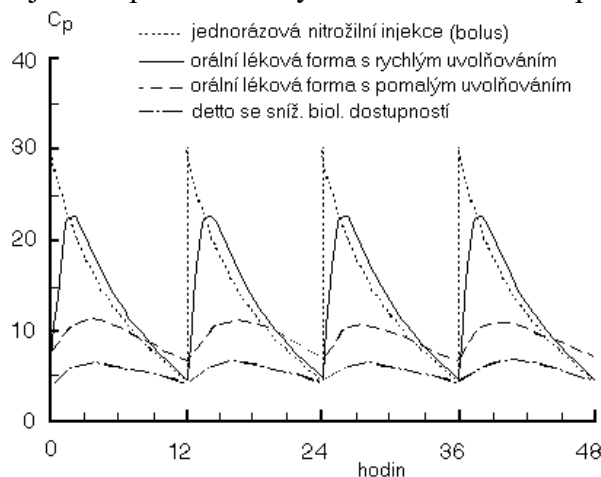


K oddálení nástupu účinku a delšímu udržení terapeutické koncentrace lze také využít i intramuskulární nebo subkutánní podání. Léčivo se přitom dostává do krevního oběhu s určitým zpožděním po podání injekce, a také pomaleji. Jeho koncentrace v plasmě závisí na tom, jak velké množství krve místem aplikace protéká. Pomalejší přechod do krve znamená i pomalejší odbourávání, účinek proto může být delší (depotní efekt) než při intravenózním podání.

Časové změny koncentrace léčiva v plasmě



Při **perorálním podání** je třeba počítat s určitými ztrátami léčiva i s pomalejším nástupem účinku:



Perorální léčiva s velkou a/nebo vysoce polární molekulou jsou špatně nebo pomalu absorbována. Některá léčiva se mohou v zažívacím traktu rozkládat v důsledku menší chemické popř. i metabolické stability. Po polknutí jsou 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 byly v minulosti značné, vhodnou volbou složení a úpravou lékové formy se ale podařilo takové ztráty omezit. Zkoušeny jsou např. i přípravky umožňující dokonce absorpci peptidických léčiv ze zažívacího traktu. Je to např. několik typů „orálního insulinu“, potahované nanočástice obsahující insulin. Jeden typ obsahuje v potahu vitamin B₁₂, kobalamin, který se absorbuje ve střevech po vytvoření komplexu s glykoproteinem nazývaným intrinsik faktor. Specifická léková forma má přitom údajně zajistit až 80% biologickou dostupnost insulinu. Jiný typ obsahuje upravené přirozené polysacharidy: nanočástice modifikovaného chitosanu potažené thiolovanou kyselinou hyaluronovou, další potahované tobolky s insulinem v iontové kapalině.

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**“ (first pass) játry proniká zbývající množství léčiva do krevního oběhu. Ztrátám léčiva při průchodu zažívacím traktem a játry lze 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 čípkách. 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 nebo práškových částic mohou pronikat do dýchacího traktu hlouběji a absorbují se pak třeba až v plicích. Účinnost inhalačního podání závisí na fyzikálních charakteristikách částic aerosolu. Velikost vdechovaných částic nebo kapiček aerosolu má být 1-5 μm, optimální velikost je 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. calcitonin, 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 variabilita absorpce léčiv v plicích, která závisí na objemu nádechu, rychlosti a hloubce dýchání, věku pacienta atd. Některé inhalátory jsou proto konstruovány tak, aby zajistily přesné dávkování. 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. Hlavní bariérou průchodu léčiva je lipofilní keratinová vrstva pokožky. 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** (podle Galéna z Pergama, který razil zásadu, že léčiva je nutné upravovat tak, aby je organismus přijal, využil a strávil). Ta definuje léčivé přípravky jako disperzní systémy léčivé látky a pomocných látek a studuje podmínky stability těchto systémů a jejich farmakologické vlastnosti v závislosti na složení a způsobu přípravy.

Galenika se tak zabývá fyzikálními i chemickými aspekty přípravy léčiv, technologií výroby léčivých přípravků včetně vztahů mezi složením a podmínkami výroby na příslušném technologickém zařízení, dále pak biologickou dostupností léčiv a možnostmi jejího ovlivnění různými přídatnými látkami i zpracováním přípravků, 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.

Léčivé přípravky obsahují kromě účinné látky i neúčinné **pomocné látky (excipienty)**. Excipienty mají chemické a fyzikální vlastnosti, které usnadňují zpracování léčivé látky do požadované lékové 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 a po jeho podání. Mohou ovlivňovat rozpustnost, 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 použity, žádné výrazné biologické účinky. Jejich výroba musí stejně jako výroba účinných látek probíhat za přísných podmínek SVP.

Kromě excipientů se mohou při výrobě léčivých přípravků používat další „**technické**“ **pomocné látky**, např. rozpouštědla, které ale – na rozdíl od excipientů – nejsou součástí finálního produktu.

Přítomnost jejich zbytků v produktu 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 i 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 z „čištěné“ nezávadné pitné vody, která je nejprve zbavena pevných částic a mikroorganismů mikrofiltrací, pak organických látek včetně pyrogenů (horečku způsobujících látek z bakteriálních stěn) absorpcí na uhlí, následně je demineralizována nejprve na iontoměničích a pak reverzní osmózou (protlačováním membránami s póry, které propustí jen molekuly vody, ne však již rozpuštěné soli a jiné látky) a nakonec předestilována. Přečkována 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 pyrogeny. Pro přípravu nesterilních lékových forem stačí „voda čištěná“ absorpcí, deionizací a 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. Povoleno ale není toxický diethylenglykol, jehož použití v „sulfonamidovém elixíru“ v r. 1937 vedlo k řadě otrav pacientů, což pak bylo podnětem ke vzniku zákonů o léčivech.

Základy **topických lipofilních přípravků (mastí, past a gelů)** tvoří nejčastěji rostlinné oleje i další lipidické kapaliny, jako je parafinový olej, silikony, polosyntetické i syntetické oleje na bázi esterů mastných kyselin, obvykle 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), zesítené alginátové gely, směs kapalných a tuhých polyethylenglykolů nebo další hydrofilní gelotvorné látky (viz látky zvyšující viskozitu). **Krémy** jsou emulzní přípravky buď typu „voda v oleji“ (= voda v lipidické složce) nebo „olej ve vodě“. Základem léčebných i kosmetických krémů obvykle bývá kromě vodné složky kyselina stearová, stearylalkohol, cetylalkohol nebo estery kyseliny myristové, palmitové a stearové s vyššími alkoholy.

Konstitutivní složkou rektálních **čípků** bývalo kakaové máslo, které je tuhé, ale 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 (nazývané makrogoly).

Základní složkou **zásypů a pudrů** může být talek, uhličitán vápenatý, uhličitán hořečnatý, koloidní oxid křemičitý (aerosil), kaolin, bílá hlína, bentonit, oxid titaničitý, škroby, mikrokrytalická celulóza a laktosa. Některé přípravky s talkem, který údajně byl kontaminován asbestem, se v USA staly v posledním období předmětem soudních pří, když jejich výrobce byl žalován za poškození zdraví rakovinouotvornou složkou.

- ◆ **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. Ve vodném prostředí slouží jako antioxidanty např. kyselina askorbová, cystein a siričitany.

V tukovém prostředí mast'ových základů se jako antioxidanty používají tokoferoly (vitamin E a jeho analoga), estery vyšších mastných kyselin s kyselinou askorbovou, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen a propylester kyseliny gallové. Místo přídatku antioxidantů lze škodlivý vliv kyslíku vyloučit inertizací prostředí (náhradou vzduchu v lahvičce s injekcí za dusík, argon nebo oxid uhličitý). Účelné je i zamezení přístupu světla, které vznik kyslíkatých radikálů podporuje.

Oxidativní rozklad katalyzují ionty některých kovů, zejména železa. Účinek antioxidantů proto mohou doplňovat přídatky látek, které s kovovými ionty **vytváří pevné cheláty**, jako je kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA, ve farmaceutické terminologii kyselina „edetová“), nebo organické vícesytné kyseliny (citronová, vinná, citraková) a jejich soli, popř. – v lipoidním 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).

Injekční 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 kapalně 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]trimethylammonium bromid (= Septonex), poly(dimethylpropyl ammonium bromid) (= Polyquat), dále biguanidy (chlorhexidin, alexidin) a bromované nitrosloúčeniny (bronopol, bronidox). Dříve se jako konzervovadla (zejména ve vakcínách) používaly i některé sloučeniny rtuti (sodná sůl ethylmerkurithiosalicylové kyseliny = thiomerosal, merthiolát). Pro (později vyvrácené) podezření z podílu na vzniku autismu bylo v 90. letech minulého století použití merthiolátu ve vakcínách zakázáno, udržel se jen v některých přípravcích pro oční lékařství.

Jako **emulgátory, smácedla a solubilizátory k přípravě a fyzikální stabilizaci disperzí a při převádění špatně rozpustných léčivých látek do roztoků** se používají **povrchově aktivní látky** (tenzidy, surfaktanty) Jsou to látky s amfifilním (obojetným) charakterem, což znamená, že jedna část jejich molekuly je hydrofilní a druhá lipofilní. Hromadí se na fázovém rozhraní. Jejich hydrofilní část směřuje k vodnímu a lipofilní k lipidickému prostředí. Tím se snižuje povrchové napětí a zvyšuje stabilita emulzí. Tenzidy také zvyšují propustnost buněčných membrán. 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 používané ke konzervaci), anionoidní (soli monoesterů kyseliny sírové s vyššími alifatickými alkoholy, např. sodné soli laurylsulfátu, hexa- a oktadecylsulfátu, soli alkylsulfonových kyselin – např. sodná sůl hexadecylsulfonové nebo dioktylsulfojantarové 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 polyethylenglykolem, lanolin, cholesterol, estery cholesterolu, ethery polyethylenglykolu s glyceridy vyšších mastných kyselin a polyoxyethylované oleje, „polysorbáty“ = estery sorbitanu s vyššími mastnými kyselinami a jejich polyoxyderiváty, blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu, estery glykolu nebo propylenglykolu a vyšších mastných kyselin).

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 ve vodě patně 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 mají charakter **nanočástic**. Mohou být pohlceny buňkou při endocytóze, mohou ale také fúzovat s buněčnou membránou, přičemž se obsah liposomu dostane do buňky. Toho lze např. využít k transportu některých vysoce cytotoxických léčiv do nádorových buněk.

Kromě tenzidů se k solubilizaci léčiv může používat také **cyklodextrin β**, cyklický oligomer glukosy se 7 cukerními jednotkami připravovaný enzymaticky ze škrobu a jeho methyl-, hydroxypropyl- nebo sulfobutylderiváty. Cyklodextrin má hydrofilní povrch a hydrofobní vnitřní dutinu, v níž mohou být uzavřena léčiva špatně rozpustná ve vodě.

K solubilizaci mohou být využívány i „**pevné disperze**“, směsi pevných látek připravované zpravidla odpařením rozpouštědla z roztoku léčivé látky a dobře rozpustné polymerní komponenty, ale i ze suspenze nerozpustného inertního porézního nosiče v roztoku léčiva nebo smísením nosiče s roztavenou účinnou látkou. Inertním nosičem přitom může být silikagel se střední porozitou a velkým vnitřním povrchem pórů (až 1000 m²/g). Účinná látka mívá v pevných disperzích amorfni charakter a velkou styčnou plochu, takže je tekutinami trávicího traktu snáze solubilizována.

K solubilizaci kyselých nebo bazických účinných látek lze využít i vhodné **pufující látky**.

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 – „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 **uvolňování, absorpci i 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 s tabletou. 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 nevádí; laktosa sušená v rozprašovací sušárně, která je tvořena 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 celulosa, škroby (neupravené i modifikované), oxid křemičitý (ten se používá i jako kluzná látka – viz dále) a některé anorganické soli (uhličitán 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 směsí do tablet se používají 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 „mokrými“ 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 **rozvolňovadla** (disintegrants), která zajistí jejich rozpad. Způsob desintegrace tablety může být různý. Některá rozvolňovadla vytváří v tabletě síť mikrokanálek, jimiž ve vlhkém prostředí GI traktu proniká do jádra tablety voda. Ta pak naruší síly odpovědné za adhezi částic. Mezi tento typ rozvolňovadel patří především škrob, mikrokrytalická celulosa a formaldehydem zesíťovaný kasein. Jiná rozvolňovadla 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 rozvolňovadla 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 nasypaných tabletovacích lisů i lisovacích maticích a tím zajišťují větší hmotnostní i obsahovou rovnoměrnost tablet. Jako kluzné látky se používají zejména škrob, talek (mstek), koloidní oxid křemičitý a stearan hořečnatý. Kluzné látky mohou současně sloužit i jako **antiadhezivní látky** (lubricants, antiadherents), které se používají je 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 zředí nebo rozpustí a roztok nasákne do vhodného **adsorbentu** a zcela nebo částečně vysuší. Pevný adsorbent s účinnou látkou se pak dále zpracovává, jako kdyby šlo o částice pevné látky. Úlohu adsorbentů může plnit řada běžných plniv, dále pak různé porézní minerální látky, jako je např. kaolin nebo bentonit. Zvláštním typem adsorbentů jsou regulátory vlhkosti, jako je silikagel. Ten se někdy přidává přímo do tabletoviny v případě, že léčivá látka je hygroskopická, někdy se používá jen v uzávěrech tub (např. se šumivými tabletami).

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

Potah tablet má řadu funkcí. Může bránit nepříjemným chuťovým vjemům, zvyšovat stabilitu přípravku, popř. regulovat rychlost uvolňování léčivé látky. Potahy by se neměly rozpouštět ve slinách (pH 6,8-7,2), ale až v zažívacím traktu, v jehož částech je rozdílné prostředí. Dříve se k potahování tablet používal roztok sacharosy obsahující arabskou gumu a želatinu, popř. škrob. Nově se tablety potahují filmotvornými látkami, jakými jsou zejména kopolymery esterů kyseliny akrylové a methakrylové (chráněný název Eudragit), polyvinylpyrrolidon a některé deriváty celulosy (ethylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, acetylovaná a ftaloylovaná celulosa).

Některé potahové látky se nerozpouštějí v kyselém prostředí, jaké je v žaludku, ale až v mírně alkalickém prostředí tenkého střeva. Používají se proto k získání „**enterického**“ neboli „**enterosolventního**“ **potahu** léčivých přípravků, který chrání nestálé účinné látky před kyselým prostředím 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 (ethylcelulosa, ftalát hydroxypropylcelulosa) nebo vhodnými „enterosolventními“ polymery (acetylovaný a ftaloylovaný polyvinylalkohol, Eudragity L – kopolymery kyseliny methakrylové s methylmethakrylátem). „**Kolonické**“ **tablety** potažené kombinací kyselého Eudragitu L s bázičným chitosanem uvolňují léčivo dokonce až v tlustém střevě.

V poslední době jsou intenzivně studovány systémy řízeného uvolňování léčiv využívající **nanočástice zlata, liposomy nebo syntetické hydrofilní nebo i přírodní polymery** (vhodná bílkovina, např. albumin nebo protilátky i jiné bílkoviny bílkoviny specificky se vážící na některé typy buněk, na jejichž povrchu se vyskytují určité antigeny nebo receptory, nebo jsou určitými tkáňovými buňkami pohlcované, jako je např. přenašeč železa apoferritin), na něž je léčivo navázáno. Někdy se přitom využívá skutečnost, že tyto systémy jsou v organismu eliminovány jen pomalu, takže léčivo vázané na nanočástice působí dlouhodobě. Jindy jde o **nasměrování na určitou nemocnou tkáň, kde se léčivo uvolní**, aniž by zasáhlo tkáň zdravé. To má význam např. v případě cytostatik, které působí kardiotoxicky nebo mají jiné závažné vedlejší účinky. Bílkoviny jako je ferritin, v jejichž dutině jsou uzavřeny magnetické částice a na povrchu navázáno léčivo, mohou být vyžity ke směřování pomocí magnetického pole. K uvolnění navázaného léčiva může dojít po pohlcení nanočástice endocytózou působením buněčných enzymů, jindy může být léčivo uvolněno působením ultrazvuku nebo tepla. K ohřevu zlatých nanočástic přitom dojde při působení infračerveného záření. Tento efekt se může uplatnit i při termoterapii – likvidaci nemocných buněk teplem, kdy k ohřevu slouží nanočástice zlata nasměrované na nemocné buňky protilátkami proti antigenům na jejich povrchu.

- ◆ **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 dokonce 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 přísadami sacharosy a různých sladidel, naopak příliš sladká chuť se zmírňuje přísadami malého množství hořkých látek. Vnímání chuti lze upravit i látkami zvyšujícími viskozitu nebo zpracováním do emulzí (rybí tuk). K úpravě nepříjemného pachu léčiv slouží různé éterické oleje. Chuťové nebo pachové problémy 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 krevních sraženin (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. i glukosa a jejich směsi, v očních přípravcích chlorid sodný nebo i dusičnan draselný.

Stejně jako u léčivých látek jsou i u pomocných látek kladeny velké nároky na kvalitu a bezpečnost. Požadavky na excipienty jsou specifikovány v lékopisech, podobně jako léčivé látky musí být i excipienty vyráběny v souladu se zásadami SVP. Výroba 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 isotonicnými 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 delší přechovávání léčiva ve formě roztoku. Pak bývají injekce nebo koncentráty pro infuze vyráběny ve formě sterilních pevných prášků, které se před použitím „rekonstituují“ přísadkou vody pro injekce. Kapalně 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 se před podáním mnohonásobně ředí. Podkožní nebo intramuskulární injekce mohou být tvořeny jak vodnými roztoky, tak i 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, pro léčivé přípravky ji však nelze vždy použít. Alternativou je **sterilizace chemická** (nejčastěji plynem 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. Z vody se odstraní pyrogeny adsorpcí na aktivním uhlí, reverzní osmózou a/nebo destilací. Takto připravenou apyrogenní vodou pak lze z některých materiálů odstranit pyrogenní látky oplachem. Pyrogeny procházejí póry mikrofiltrů a ultrafiltrů, z roztoků je odstraní až membrány s ještě menšími póry (např. membrány pro reverzní osmózu), těmi ale neprocházejí ani léčiva. Nejlépe lze pyrogenní liposacharidy odstraňovat z roztoků léčiv sorpcí na aktivním uhlí nebo jiných vhodných materiálech

Hotové přípravky obsahující nestálé látky nelze sterilizovat teplem, chemicky ani zářením, ale jen **mikrofiltrací**. Aby nebyly v průběhu výroby kontaminovány bakteriemi, ani pyrogenními látkami, musí výroba probíhat za aseptických podmínek.

Vzhledem k požadavkům na aseptičnost prostředí je přitom výroba injekcí a koncentrátů pro infuze velmi náročná. 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 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 obsluhovány zvenčí.

Nebýt vysokých nároků na aseptičnost, byla by **technologie výroby kapalných roztokových injekcí a koncentrátů pro infuze** v podstatě velmi jednoduchá.

Léčivá látka se přitom rozpustí v menším množství rozpouštědla (nejčastěji vody pro injekce, ale použito může být i jiné vehikulum), které může obsahovat solubilizátory, přidávají 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 lahvíček z bílého nebo tmavého skla. Lahvičky se zatačkují sterilními zátkami, „septy“, z biologicky inertní pryže a zajistí proti otevření hliníkovými výlisky – pertly. Na materiál lahvíček i zátek jsou kladeny vysoké nároky, sklo ani pryž zátek se nesmí injekčním roztokem vyluhovat. Po zapertlování se lahvíčky 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 odlomit. 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 lahvíčka 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

To, že se během výroby provedla sterilizace nebo depyrogenizace nebo výroba proběhla za aseptických podmínek, není spolehlivým a jednoznačným důkazem, že parenterální přípravek je skutečně sterilní. Ten poskytne až výsledek předepsaných kontrol, kterými se prokazuje nepřítomnost mikroorganismů a pyrogenních látek v přípravku.

Některá léčiva nejsou tak hydrolyticky 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.



Průmyslové lyofilizační zařízení pro výrobu "suchých" injekcí

Při sublimaci („primárním sušení“) se lahvičky mohou přehřívát, protože obsah se sublimací ochlazuje, teplota však nesmí překročit eutektickou teplotu, při níž roztok taje. Po vysublimování ledu se obsah dosušuje, obvykle při 20 – 40°C („sekundární sušení“), aby měl předepsaný obsah vlhkosti. Nakonec se kontejner s lahvičkami zavzdušní (místo sterilního vzduchu se mohou použít inertní sterilní plyny), lahvičky uzavřou mechanickým dotlačením zátek, opatří tenkým plechovým víčkem bránícím vytažení zátky („zapertluží“), opatří štítky a vloží spolu s vytištěnými příbalovými informacemi do sekundárních, obvykle kartonových, obalů. Při lyofilizaci se k léčivé látce mohou přidávat pomocné látky, které vytváří objem lyofilizátu (mannitol, laktosa.) nebo ochranné látky, které mohou lyofilizát stabilizovat nebo zabránit poškození některých léčiv při zmrazování (např. trehalosa při lyofilizaci bílkovin), popř. látky zvyšující eutektickou teplotu. Stabilitu lyofilizovaných látek lze zvýšit i specifickým provedením lyofilizace, tzv. anealací, kdy se místo amorfního získává zcela nebo částečně krystalický produkt.

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

Sušení na rozprašovací sušárně se provádí nástřikem kapiček roztoku do prostoru vyhřátého nad bod varu rozpouštědla. I když může být sušení prováděno za sníženého tlaku, působení tepla je jen krátké a je snižováno spotřebovávaným výparným teplem, je postup vhodný jen pro dostatečně stálé látky. Produktem sušení je prášek, který je třeba sterilně rozplnit do lahviček. To je velmi náročné na dodržování podmínek zaručujících aseptičnost. 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 mikronizací – rozemletím na ultrajemné částice) 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. připravují injekce se suspenzí penicilinu G, druhým suspenzí injekce testosteronu. Mixováním dvou nemísících se sterilních kapalin se připravují i injekční emulze (např. tukové emulze pro parenterální výživu).

Perorální kapalně přípravky, jako jsou „kapky“ a sirupy (pro dětské pacienty), jsou tvořeny roztoky, suspenzemi a emulzemi léčivých látek. Jejich výroba je méně náročná než výroba injekcí, pokud jde o aseptičnost. Někdy však může být složitější po technologické stránce.

Přípravky se vyrábějí 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 patro, takže jejich polykání činilo potíže. Byly proto postupně nahrazovány **tvrdými želatinovými tobolkami** vyráběnými z čisté želatiny s přídavkem plastifikátorů (nejčastěji glycerin, může to však být i sorbitol nebo propylenglykol). Množstvím plastifikátoru je určena „tvrdost“. Tvrdé tobolky obsahují 0,3-1% plastifikátoru. Kromě plastifikátoru 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 („nemoci šílených krav“) na lidi, se želatina určená pro tobolky nesmí vyrábět z hovězích kostí a kromě toho se ještě testuje, na nepřítomnost infekčních prionů, jimiž se nemoc přenáší. Tobolky jsou vyráběny i ze škrobu, nově z hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC, hypromelosa) nebo polysacharidu pullulanu, který je tvořen propojenými maltotriosovými jednotkami. Tyto polysacharidy slouží pro výrobu tobolek propagovaných jako „vegetariánské“. Pro menší obsah vody jsou HPMC tobolky vhodné i pro hygroskopické látky, protože neobsahují volné karboxyly a aminoskupiny jsou použitelné i pro látky s reaktivními skupinami. 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 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 nanesením „enterosolventního“ (až ve střevech se rozpouštějícího) potahu na tobolku.

Tobolky jsou dvoudílné. Do spodní části tobolek se na automatickém plnicím zařízení plní prášek léčivé látky. Po naplnění spodní části se tobolka uzavře nasazením horní části, kloboučku. 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 granulátu léčivé látky nebo někdy i samotného léčiva. Prášek přitom 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. Pro další zlepšení tokových vlastností se k prášku léčiva nebo jeho směsi s plnivem přidávají kluzné látky. Tobolky pak mají lepší obsahovou rovnoměrnost. Po naplnění 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 vodou nebo 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.



Příklad zařízení pro plnění a uzavírání tobolek

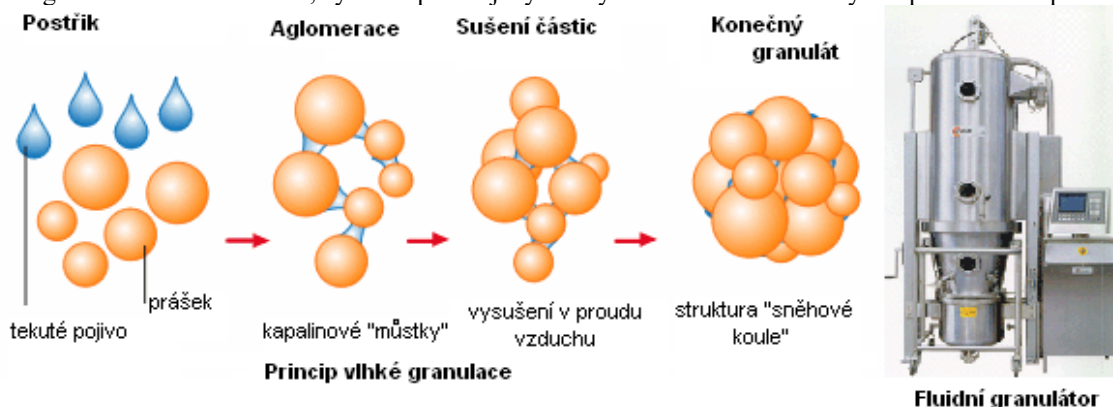
Plnění tobolek je snazší, použije-li se k němu **granulát** tvořený částicemi rovnoměrného tvaru obsahujícími léčivo a pomocné látky. Granulát se připravuje **suchou** nebo **mokrou granulací**.

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 pásek. Brikety nebo pásy se pak rozmělní na částice vhodné velikosti. Suchá granulace je technologicky jednodušší, je vhodná pro látky citlivé na vlhkost, nevýhodou je vyšší prašnost.



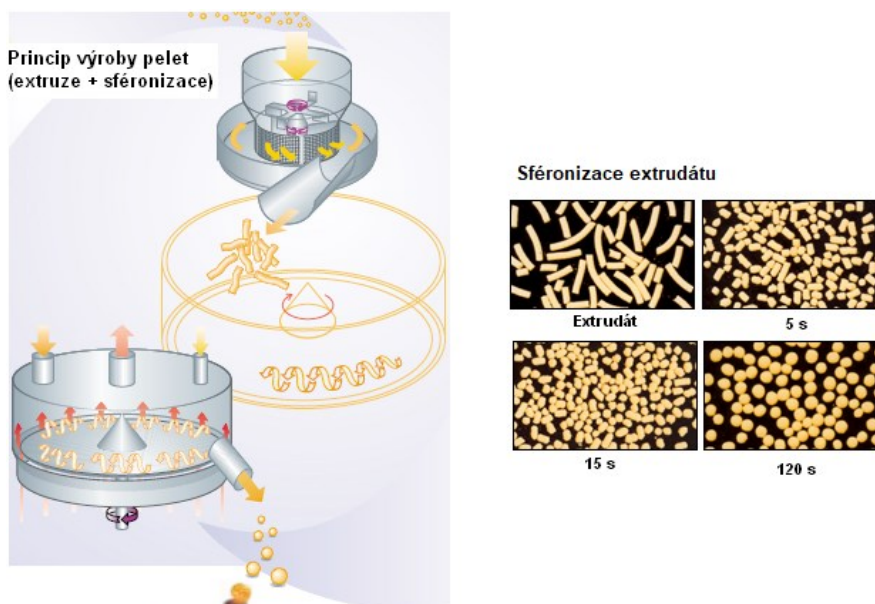
Suchá granulace - princip, brikety, pásy a granulát, mobilní zařízení

Při **vlhké granulaci** se k práškovité směsi léčivých látek přidává „vlhčivo“ – voda nebo vodné roztoky, ale i organická rozpouštědla, např. ethanol (v tomto případě musí být granulární zařízení v nevybušném provedení). Po rozmíchání vznikne kaše, z níž se připraví protlačením přes otvory zrna granulátu. Následuje sušení, po němž se granulát homogenizuje a přeseje. Tím se rozruší sekundární slepence vzniklé při sušení. Moderní fluidní granulátory umožňují provádět všechny operace mokré granulace v jednom zařízení. Nejprve se léčivo s pomocnými látkami důkladně promíchá v proudu studeného vzduchu vháněného do granulátoru a pak 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 přitom je rychlé vysušení za relativně nízkých teplot a snížení prašnosti.



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

Pelety se získávají vytlačováním pastovité směsi léčiva s excipienty v extrudérech a rozsekáním na válečky. Ty se pak zaoblí rotací v komoře sféronizéru, vysuší a vzniklé kuličky se případně opatří vhodným potahem. Způsob přípravy, velikost a složení pelet, resp. druh a síla potahu ovlivňují rychlost uvolňování léčiva. U některých léčivých přípravků se tobolky plní směsí pelet s různým potahem, čímž se dosáhne rovnoměrného uvolňování léčiva po delší dobu.



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 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, popř. tablety (viz dále) se mohou nasypat do lahvíček, nejčastěji se však uzavírají do „**blistrů**“ tvořených vytvarovanou folií s prohlubeninami, na níž je přivařena rovná folie.

Blistrovací zařízení přitom nejprve kapsle vloží do prohlubenin 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. Další vývoj přinesl možnost blistrování léčiv do folií z polypropylenu nebo i některých vícevrstvých plastových folií, které jsou pro vodní páru i kyslík velmi málo propustné a přitom z ekologického hlediska vhodnější než chlorované polymery, popř. používání blistrů se sušidlem (silikagel). Po vložení tobolky se spodní část blistru překryje rovnou, obvykle hliníkovou, folií, která je na spodní straně laminována tenkou vrstvičkou plastu a na horní straně bývá potišťena. Tlakem a zahřátím se obě folie pevně spojí. Hotové blistry se pak balí do sekundárních obalů, kterými obvykle jsou potišťené kartonové krabičky. Do krabiček se nakonec vloží příbalový leták. Oproti lahvičkám někdy používaným pro balení tobolek a tablet (hlavně v USA) mají blistry výhodu v delší stabilitě léčivých přípravků (léčiva balená do lahviček se mají spotřebovat do jednoho roku po otevření lahvičky, někdy však pouze během jednoho měsíce). Stabilita přípravků balených do lahviček může být zvýšena použitím sušidla, které se obvykle vkládá do vhodně upraveného uzávěru.



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/expirace

Tablety jsou nejběžnější pevnou lékovou formou. Vyrábějí 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 plnivou a dalšími pomocnými látkami, vyválením, rozřezáním válečku 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. Práškovitá 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 pak být práškovitou směsí rovnoměrně zaplněná a výsledkem pak jsou nepříjemně velké rozdíly v hmotnosti tablet. Jindy mohou větší rozdíly v sypné hmotnosti složek způsobit, že jejich směs není homogenní. V takovém případě pak neúměrně kolísá obsah účinné látky v tabletě.

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

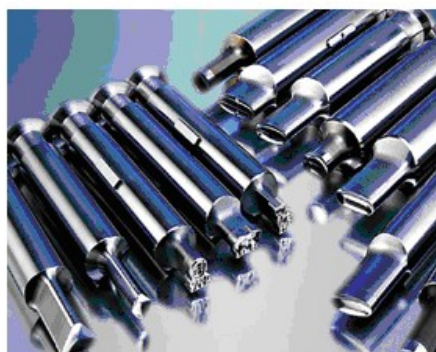
Granuláty jsou polotovary, jejichž příprava suchou nebo mokrou granulací byla zmíněna při plnění tobolek. Tablety připravené lisováním granulátu mají rovnoměrnější složení a lepší mechanické vlastnosti než tablety získané přímým lisováním. Jejich rozpad v žaludku nebo střevě je dvoustupňový: tableta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

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 vícevrstvých tablet.



Tabletovací lis



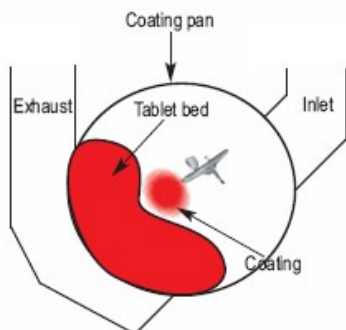
Příklady horních a dolních razidel

Novou technologii výroby tablet představuje **trojrozměrný tisk**¹.

Využití 3D tiskáren k přípravě tablet má dosud zatím spíše jen experimentální charakter, i když první tištěné tablety léčiva se na trhu objevily již v r. 2016 (antiepileptikum levetiracetam) a předpokládá se jejich budoucí široké využití zejména při výrobě léčiv pro individualizovanou terapii. Zařízení pro 3D tisk tablet, které by splňovalo přísné požadavky SVP, není ještě běžné. Širšímu uplatnění tisku tablet také brání rozsáhlá patentová ochrana technologie trojrozměrného tisku. Tisk také není vhodný pro všechna léčiva, např. pro látky hydrolyticky nestálé. Na druhé straně mají mít tištěné tablety větší uniformitu složení, mají se rozpadat rychleji než tablety lisované a má v nich být lépe maskována nepříjemná chuť léčivé látky.

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 sacharosy. 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. Nejnovější alternativou je bezrozpuštědlové potahování využívající buď sprejování roztavenou potahovací směsí, nebo elektrostatické nanášení prášku s následným tepelným vytvrzením.



Princip potahování tablet a potahovací zařízení



Hotové tablety se balí do primárních obalů. Těmi mohou být lahvičky, dnes se však častěji používají blistry (viz balení tobolek), které nahradily dříve používané celofánové obaly.

¹ Viz též J. Elbl, J. Muselík, A. Franc, Využití 3D tisku při přípravě a výrobě léků, Chem. Listy 113, 301–306 (2019)

Topické léčivé přípravky jsou v převážné míře určeny pro aplikaci na kůži (kutánní přípravky), nehty, popř. i vlasy, mohou ale být aplikovány i do očí nebo na různé sliznice (nosní, ústní poševní, střevní).

Způsobu použití odpovídají různé formy topických přípravků. Vyrábí se rozpuštěním, suspendováním nebo emulgováním léčiva v kapalném, čípkovém, masťovém, gelovém apod. základu. 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, z latinského *stilla* - kapka).

Vehikulem je v nich nejčastěji voda nebo vodné roztoky, dále pak různé 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 jsou 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 tuhnutí 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 obvykle zahřeje každá zvlášť na teploty 60-80°. Lipidická fáze se přitom zahřeje na teplotu o 5°C vyšší než je bod tání nejnižší složky, vodní fáze na teplotu o 5°C nad teplotou lipidické fáze. Ve vodné fázi se rozpustí vodorozpustné složky, v lipidické složky rozpustné v oleji a přidávají se emulgátory. Pak se při přípravě emulze typu o/w za míchání zvolna přidává tuková fáze do vodní nebo naopak vodní fáze do olejové (typ w/o). Emulze se rozmixuje a pak se nechá zchladnout 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 plastu, popř. plasty potaženého nebo laminovaného hliníku. Výběr materiálu primárního obalu je určen vlastnostmi 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 i rychlostí difuze léčiva z matrice, v níž je léčivo dispergováno, nebo rychlostí difuze roztoku z „rezervoáru“ přes polopropustnou polymerní membránu. Tak např. nitroglycerin aplikovaný v sublingválních tabletách 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 starších typech léčivých náplastí je léčivo dispergované přímo v adhesivní vrstvě náplasti nanesené na vnější krycí folii. Nové typy léčivých náplastí představují už poměrně sofistikovaný systém podávání léčiva. U těchto typů si ale nemůže pacient sám regulovat dávku velikostí náplasti - nedají se 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 folii 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 mikrožehličkami** pro subkutánní podávání léčiv. Jedním typem je soubor desítek nerezových mikrožehel, které mohou proniknout v pokožce do hloubky asi 600 μm. Jiný typ tvoří na kůži nalepovaná plastová destička se sérií dutých mikrožehel připojených k zásobníku léčiva. Po odtržení krycí fólie na vnější straně náplasti se roztok léčiva ze zásobníku vtlačí pod kůži. Náplasti s mikrožehličkami jsou zkoušeny např. pro podávání insulinu, pro očkování proti chřipce je zkoušena vakcína aplikovaná pomocí náplasti s vodorozpustnými

mikrojehličkami, které jsou dlouhé 600 μm , což je právě nezbytné pro průnik přes pokožku. K podkožní aplikaci vakcín má být zkoušena i určitá modifikace tetovacího zařízení.

Specifickou formou topických přípravků jsou **čípky**, které v některých případech představují výhodnou alternativu injekčního nebo i perorálního podání. Léčivo dispergované v čípcích se vstřebává přes střevní nebo poševní sliznici.

Čípky se vyrábějí 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 nízkých teplot, kdy je tuková složka tuhá. Vzhledem k používání tukového základu se však častěji čípky vyrábějí odléváním. Přitom 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 plastových nebo 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 čípky zablistrované již při odlévání nechají zchladnout.

Aerosolové přípravky jsou tvořeny roztokem nebo jemnou disperzí účinné látky, která je plněna pod tlakem do nádobek s rozprašovačem a ventilkem vyrobených z vhodného plastu nebo hliníku potaženého ochranným filmem. Po stisknutí ventilku se tlakem hnacího plynu kapalina rozpraší na aerosol.

Některé nové aerosolové přípravky mají ventilkou, 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, ethanol nebo octan ethylnatý a jejich směsi. Nádobky se plní nalitím přípravku. Po nasazení uzávěru s ventilkem a zapertování se přes ventilek natlakují hnacím plynem. Používá-li se zkapalněný hnací plyn, nádobka se obvykle plní za normálního tlaku za chladu (při teplotě nižší, 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 i 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 difúzí, nebo v biodegradabilním polymeru (většinou polykondenzáty kyseliny mléčné a/nebo glykolové), z něhož se léčivo uvolňuje při postupném hydrolytickém štěpení esterových vazeb polymeru. 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 aplikované při mírně zvýšené teplotě 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 chirurgicky vpravené na místo účinku**. Specifickým druhem takových implantátů jsou **stenty** uvolňující léčivo.

Příkladem implantátů vpravovaných na místo účinku jsou „oplatky“ Gliadel aplikované po vyoperování mozkových nádorů. Z nich se pak zvolna uvolňuje protinádorové léčivo karmustin, které hubí zbytkové nádorové buňky v okolí odstraněného nádoru, ale nepoškozuje vzdálenější zdravé buňky. Jiným příkladem jsou stenty uvolňující léčivo. 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 tím průtok krve do srdce. Problémem je, že rozšířené cévy postupně znovu zarůstají, dochází k tzv. restenóze. Použijí-li se však stenty potažené polymerem uvolňujícím léčivo, které brzdí růst a dělení buněk, např. paklitaxel (používaný primárně jako protinádorové léčivo), pak se nové zarůstání arterií výrazně zpomalí.

Vývoj léčivých přípravků

Vývojem léčivého přípravku, tj. lékové formy účinné látky, se zabývají farmaceutičtí technologové. Vývoj začíná **preformulačními studii**, při nichž se podle dostupných informací vyberou pomocné látky pro výrobu i použití přípravku. Přitom se na vhodných modelech studuje **snášeni** (kompatibilita) léčivé látky s různými pomocnými farmaceutickými látkami.

Při preformulačních studiích zaměřených na vývoj **pevných lékových forem** se připraví směsi léčivé látky s řadou různých excipientů (např. talem, laktosa, hydratovaný a bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, kukuřičný škrob, mannitol, steraran hořečnatý nebo vápenatý, kyselina stearová 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, vzni-

ku zápachu, poklesu obsahu účinné látky a nárůstu množství nečistot. U modelových přípravků se také posuzuje, zda a jak navržené pomocné látky ovlivňují farmakokinetické parametry předpokládané formy přípravku (rychlost rozpadu a rozpouštění přípravku a biologickou dostupnost léčivé látky).

U **kapalných lékových forem** se vedle zkoušek kompatibility s běžnými složkami injekcí (voda, alkoholy, cukry, soli) posuzuje stabilita účinné látky v závislosti na pH a na přítomnosti těžkých kovů (s přidáním i bez přidavku chelatujících látek), vliv přidavku antioxidantů (v atmosféře kyslíku a dusíku), konzervačních činidel, vliv světla (vzorky v bezbarvých a hnědých lahvičkách), kompatibility s materiálem zátek a lahviček i možné způsoby sterilizace. Přitom se zjišťuje, zda dochází ke vzniku zbarvení, zákalu, popř. sraženiny a mění-li obsah 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 mast'ovými základy, polymery, tenzidy, konzervačními a dalšími látkami.

Zjištěné nekompatibility 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 vhodné **formy a složení léčivého přípravku** i procesy jejich výroby. Ty se odzkouší a u vyrobených přípravků se zjišťuje, zda mají požadované vlastnosti. Nezanedbávají se přitom ani **patentoprávní aspekty** – hledají se cizími patenty nechráněné nebo případně i vlastní patentovatelné formulace.

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, přidavky 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), 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).

Kromě vlastností čerstvě vyrobeného přípravku se kontrolují i jejich změny s časem při skladování (vznik zbarvení, zákalu nebo vylučování pevných částic v kapalných přípravcích).

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**. Cílem optimalizace je vyvinout takové složení a způsob výroby zaručující, že bude reprodukovatelně vyráběn vysoce kvalitní přípravek, který bude za předepsaných podmínek přechovávání dlouhodobě stabilní. Stejně jako v případě léčivých látek je třeba i při vývoji výroby léčivých přípravků uplatňovat **koncepti QbD**, zajištění kvality výrobku správným návrhem procesu jeho výroby.

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: např. u mastí a aerosolů by teplota při zkouškách stability neměla překročit 35°C a u čípků 30°C.

Kromě tepelné stálosti se při stresových zkouškách stability může zjišťovat i stabilita v kyselém a alkalickém prostředí simulovaném zředěnými kyselinami, pufrů nebo bázemi, dále účinek volných radikálů, oxidovadel a UV záření.

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.

Podle výsledků předběžných zkoušek se volí i **primární obal léčiva**. Volba primárního obalu samozřejmě závisí na typu přípravku, i tam je řada možností volby – je-li např. přípravek hydrolyticky nestálý, pak je třeba volit obaly nepropustné pro vodní páry, citlivost kapalných přípravků na alkálie lze zajistit výběrem „hydrolytické třídy“ nebo laminací použitých skleněných obalů, zneprůhlednění chrání proti vlivu světla apod. Nově jsou k dispozici i inteligentní obaly signalizující zahřátí nad předepsanou teplotu nebo naopak podchlazení.

Vývoj je ukončen pokusnou (ověřovací) výrobou, validací procesu výroby (postup při validaci procesu výroby léčivých přípravků je podobný jako při výrobě léčivých látek – viz Farm04) a úspěšným výsledkem řádných zkoušek stability (viz Farm06), kdy se získávají podklady potřebné pro registraci léčiva.

Správná výrobní praxe

Podobně jako výroba léčivých látek musí výroba léčivých přípravků splňovat předpisy a podmínky SVP. Nejprísnější jsou předpisy pro výrobu parenterálních přípravků, které není možné podrobit finální sterilizaci teplem nebo chemickými látkami.

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 pochopení náročnosti těchto opatření je třeba uvést, že v 1 m³ vzduchu v čistých 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 řádově stokrát více: za klidu 352000 částic ≥ 0,5 μm a 2900 ≥ 5 μm, za provozu to může být 10x více.

Podle direktivy EU je výroba každé šarže kontrolována **kvalifikovanou osobou**, která má několikileté zkušenosti z farmaceutické výroby. Po provedené kontrole kvalifikovaná osoba potvrdí, že výroba proběhla za podmínek SVP. Bez jejího vyjádření nesmí být léčivý přípravek propuštěn k distribuci.

Ustanovení SVP se týkají i nákupu, skladování a hodnocení surovin, „propouštění“ surovin a meziproductů do výroby a jejich označování. Určují také doby uchovávání vzorků, organizování, zaměření a četnost vnitřních (pravidelně každý rok) i externích inspekci a kontrol (SÚKL provádí pravidelnou kontrolu jednou za 3 roky), přezkoumávání nevyhovujících šarží a příčin jejich špatné jakosti a konečně i činnosti při případných reklamacích a stahování výrobků z trhu. Je-li třeba, musí výrobce přijmout **nápravná a preventivní opatření**, aby se neshody zjištěné při přezkumu neopakovaly.

Na správnou výrobní praxi navazují zásady **správné distribuční praxe SDP**, které jsou specifikovány v pokynu SÚKL DIS – 11, který je překladem pokynu Evropské komise č. 94/C 63/03 platného pro celou EU. Cílem je zajistit požadovanou jakost vyrobených registrovaných léčiv i v distribuční síti.

Podle zásad SDP mají být registrované léčivé přípravky distribuovány lékárnám a dalším osobám oprávněným vydávat/prodávat léčivé přípravky široké veřejnosti, aniž by byly jakkoliv pozměněny jejich vlastnosti. Systém jakosti má přitom zajišťovat, aby byly správné léčivé přípravky dodávány na správné místo a v uspokojivé lhůtě. Kromě toho je třeba, aby byly stále dodržovány podmínky předepsané pro uchovávání přípravků, a to i při jejich přepravě, aby bylo zabráněno jejich záměně nebo kontaminaci jinými produkty, aby byly léčivé přípravky skladovány v patřičně bezpečných a zajištěných prostorách a aby docházelo k přiměřené časové obměně skladovaných léčivých přípravků. Systém dohledání má zajistit vyhledání jakéhokoliv závadného léčivého přípravku a má být stanoven účinný postup jeho stahování. V souvislosti s odhalenými případy falšování léčiv je nově od r. 2019 zaváděno opatření (tzv. serializace léčivých přípravků), které má označováním specifickými kódy a jejich kontrolou při výdeji zajistit, že pacient dostane správné léčivo.

Specifikace a analytické hodnocení kvality léčiv, nečistoty v léčivech

Specifikace léčivé látky i léčivého přípravku jsou souhrnem požadavků na kvalitu. Jsou v ní definovány vlastnosti a čistota léčiva. Specifikace je nedílnou součástí registrační dokumentace.

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).

Produkt z každé výrobní šarže léčivé látky nebo léčivého prostředku musí mít specifikované parametry, a to nejen po vyrobení, ale **po celou dobu upotřebitelnosti** (exspirace) léčiva.

Aby bylo zaručeno, že kvalita léčiva, které se může při skladování zvolna rozkládat, bude vyhovovat po celou dobu použitelnosti, 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 a postupy zkoušení pro zavedená léčiva 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. Kvalitativní limity ale nesmí nikdy být měkčí.

Nesplňují-li léčivé látky nebo přípravky požadavky lékopisu na kvalitu, nemohou být používány jako léčiva.

Lékopisná kritéria nebo metody zkoušení se někdy v různých zemích liší. Pro země EU jednotně platí Evropský lékopis, Český lékopis je v podstatě jeho překladem. Odlišnost lékopisných předpisů přináší problémy při exportu léčiv. Výrobci proto podporují jejich harmonizaci. Postupné sjednocování kvalitativních parametrů i postupů zkoušení předepsaných v hlavních lékopisech (evropském, americkém, japonském, ale nově i v lékopisech dalších zemí) je obsahem pravidelných jednání Mezinárodní rady pro harmonizaci ICH. Dohodnuté harmonizované postupy jsou nejprve předkládány k diskusi v členských zemích ICH a po ní zahrnuty do příštích novel lékopisů.

Při zkouškách na čistotu a při stanovení obsahu účinné látky nemusí výrobce postupovat jen podle lékopisu. Povolí-li mu to autoritativní léková instituce, může používat i postupy vlastní („in-house“).

Povolení k použití vlastního postupu může být vydáno na základě jeho **validace**, tj. dokumentovaného průkazu shody výsledků získaných vlastním postupem s výsledky zkoušek prováděné lékopisnou metodou. V případě sporů jsou však rozhodující pouze oficiální metody z lékopisu. Validace analytických postupů se musí provádět i v případě nových léčiv, jejichž zkoušení zatím není v lékopisech předepsáno. Požadavky na provedení validace analytických postupů popisuje směrnice ICH2.

Lékopis předepisuje kromě specifických limitů a postupů zkoušení pro jednotlivá léčiva i postupy obecné pro určité kontrolní metody nebo pro přípravky určitého druhu.

Definuje také pojmy, které by si různí pracovníci mohli vykládat odlišně (např. termín „dobře rozpustný“ podle lékopisu znamená, že 1 g látky se rozpouští v 10-30 ml rozpouštědla). Určen je i způsob zaokrouhlování číselných hodnot apod. Lékopisy se v pravidelných intervalech revidují, aktualizují a doplňují.

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

V **záhlaví** je název léčiva. V Evropě to je „INN“ (International Non-proprietary Name), název schválený WHO, v USA jsou používány názvy USAN (US Adopted Name), které někdy mohou být odlišné. Uváděny jsou 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 určené podle způsobu a přesnosti stanovení, takže horní limit může přesáhnout 100%. V další části lékopisného článku jsou popsány **vlastnosti** (např. bílá nebo nažloutlá krystalická látka mírně rozpustná ve vodě, dobře rozpustná v ethanolu). Tato část má informativní charakter, uváděné údaje nejsou závaznými lékopisnými požadavky. **Zkoušky totožnosti** nemusí být jednoznačným určením chemické struktury, musí ale spolehlivě potvrzovat, že látka je tím, co je uvedeno na obalu. Předpokládá se, že u některých léčiv zahrnou zkoušky totožnosti i průkaz určité polymorfni formy. U **zkoušek na čistotu** jsou uvedeny povolené obsahy nečistot – příbuzných látek i anorganických příměsí („síranový popel“, těžké kovy, některé ionty) a způsoby zkoušení. V této části lékopisného článku jsou i další předepsané zkoušky a kvalitativní limity, např. obsah vody a zbytků rozpouštědel, pH roztoku nebo zkouška vzhledu spočívající v měření zákalu nebo zbarvení. U chirálních látek je předepsána otáčivost a způsob jejího měření, podle některých nových lékopisných monografií se otáčivost měří i u racemátů (jako potvrzení racemického charakteru). Zjišťuje se také, zda léčivo není znečištěno biologicky (mikrobiální kontaminace). **Obsah účinné látky** („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 končí **popisem chemické struktury nečistot** v léčivu běžně nacházených. Podle charakteru léčiva mohou být některé z těchto částí v lékopisném článku vynechány.

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

Např. u pevných lékových forem, jako jsou tablety nebo tobolky, předepisují lékopisy v obecných člancích požadavky na hmotnostní a obsahovou rovnoměrnost, disoluci a rozpadavost, u kapalných injekcí na sterilitu, obsah částic, testy na obsah pyrogenních (horečku působících) látek, především bakteriálních endotoxinů (pyrogenní složky stěn bakterií).

Lékopisy předepisují i požadavky na materiál obalů léčiv a uvádí pokyny pro přípravu činidel, standardů a pufrů používaných při zkouškách. Zahraniční lékopisy obsahují někdy také seznamy standardů účinných látek i nečistot, které lze získat od organizace zpracovávající příslušný lékopis.

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.

Hlavním ukazatelem kvality léčivých látek i přípravků je spolu s obsahem účinné látky **obsah nečistot**.

Nečistotami mohou být zbytky surovin, rozpouštědel, reaktant a katalyzátorů nebo látky, které je kontaminovaly, mohou vznikat jako vedlejší produkty při syntéze nebo být produktem rozkladu finálního produktu, popř. meziproduktů Specifikace je proto provázána s výrobní technologií.

Změny postupu výroby si proto mohou vynutit změny specifikace, protože jinak vyráběný produkt může obsahovat jiné nečistoty než původní produkt (viz zmíněný případ kontaminace valsartanu). Zbytková množství určitých rozpouštědel a některé jiné nečistoty se po změnách postupu výroby nemusí stanovovat, jestliže z technologické dokumentace vyplývá, že se takové látky při výrobě nepoužívají nebo že nemohou léčivo kontaminovat z jiných důvodů.

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 jen 0,05%. Kancerogenní rozpouštědla (např. benzen) nesmí být přítomna ani ve stopovém množství. Nečistoty mají být identifikovány, nejsou-li, smí činit obsah jednotlivé neidentifikované nečistoty nejvýše 0,1%. Je-li vyšší, je třeba nečistotu identifikovat. U identifikovaných nečistot, jejichž toxicita je známá nebo předvídatelná, je přípustný vyšší obsah kontaminující látky (jak ukazuje limit pro zbytkový ethanol), pokud nemá vliv na bezpečnost léčiva. Vždy se musí stanovovat nečistoty, které by se sice při výrobě do léčiva neměly dostat, ale u nichž farmaceutická praxe požaduje, aby nebyly přítomny. Je to např. obsah těžkých kovů, pro něž je předepisována sumární hodnota (max. 0,005% nebo někdy i 0,001%).

Stanovení a identifikace nečistot je jedním z důležitých dílčích úkolů vývoje postupu výroby léčiva. Komplikované to může být zejména u nečistot, které jsou úzce příbuzné s léčivou látkou.

Přítomnost a obsah nečistot v léčivu se nejčastěji zjišťuje pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie nebo podobných separačních technik. Ty ve spojení s hmotovou spektrometrií umožňují získat i první informace o jejich struktuře. Pro řádnou identifikaci to však většinou nestačí. Nečistotu je zapotřebí izolovat a vyčistit, nejlépe opět s použitím chromatografických technik a pak potvrdit její strukturu pomocí NMR, MS, IR apod. a případně i syntézou. Syntéza (nebo izolace) slouží i k přípravě **referenčního standardu nečistoty**, který se pak využívá k zpřesněnému stanovení obsahu určité nečistoty. U známých léčiv lze referenční standardy hlavních známých nečistot („kvalifikované nečistoty“) objednat a zakoupit u specializovaných výrobců, popř. je lze objednat v Technickém sekretariátu Evropské lékopisné komise. Certifikované referenční standardy jsou však velmi drahé (jejich cena se obvykle pohybuje mezi 100-500 € za 100 mg standardu). Při výrobě léčivých přípravků ze zakoupených substancí může být dojednáno dodání referenčních standardů nečistot i jako součást smlouvy o dodávkách léčivé látky od výrobce.

Po identifikaci nečistot a stanovení jejich obsahu je úkolem pracovníků vyvíjejících postupy výroby účinné látky a lékové formy zajistit, aby léčivo obsahovalo co nejméně nečistot.

Podobně jako je lepší nemocem předcházet, než je léčit, je i u léčiv výhodné řešit výrobní postupy podle zásad systému **kvality dosažené návrhem** (QbD, Quality by Design) tak, aby obsah nečistot ve finálních výrobcích byl minimální. Ze znalostí o struktuře nečistot a průběhu výrobního procesu lze vyvodit, v které fázi výroby nečistoty vznikají a pak se zaměřit na úpravu procesních parametrů, které obsah nečistot ovlivňují.

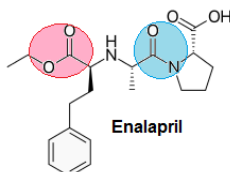
Zkoušky stability

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 své jakostní znaky v přípustných mezích.**

Léčiva nebývají neomezeně stálá. Vlivem různých faktorů (teplo, vlhkost, světlo apod.) dochází ke změnám jejich fyzikálních vlastností (disoluce, pevnost a ořev tablet apod.) i chemického složení (snížení obsahu účinné látky a nárůst nečistot). Na rozklad jsou citlivé zejména hotové léčivé přípravky, které obsahují směsi různých látek, nestálé mohou ale být i samotné účinné látky. Léčivo je považováno za stálé, jsou-li tyto změny během doby upotřebitelnosti minimální a neovlivňují jeho účinnost, biologickou dostupnost a toxicitu. Nejde přitom jen o stabilitu při skladování před použitím: Např. u lyofilizovaných injekcí je důležitá i stabilita po „rekonstituci“, tj. rozpuštění ve vodě nebo předepsaném roztoku, u koncentrátů pro infuze stabilita po naředění infuzními roztoky (v infuzích připravených z koncentrátů se nesmí po naředění vylučovat sraženiny apod.).

Vznik rozkladných produktů ovlivňují v prvé řadě podmínky skladování, jako je teplota, vlhkost, přístup světla nebo kyslíku k produktům apod.

Rozklad lze potlačit snížením skladovací teploty (např. skladováním v chladicích boxech a ledničkách), to však je nevýhodné a nákladné jak pro výrobce léčiv a distributory, tak i pro odběratele. Přednost proto spíše dostává úprava dalších podmínek skladování, jako je zamezení přístupu vzdušné vlhkosti hermetizací obalů a přidáváním sušidel (např. víčka tub s šumivými vitaminovými tabletami obsahují silikagel), omezení vlivu světla použitím tmavých nebo neprůhledných obalů, zamezení přístupu kyslíku (náhrada vzduchu v lahvičkách s injekcemi dusíkem) apod. Ovlivnění stability obalem lze ilustrovat případem tablet generického léku proti vysokému krevnímu tlaku, enalaprilu, vyvinutých v brněnské Lachemě.



Tablety obsahující enalapril maleát byly nejprve baleny do blistrů z PVC. PVC ale propouští vzduch a vzdušnou vlhkost. Ta zapříčinila hydrolytický rozklad léčiva, které má v molekule esterovou a amidickou vazbu. Obsah nečistot proto poměrně brzo přesáhl povolený limit. Tablety musely být staženy a začalo hledání lepšího obalu. Vyšší, ale stále ještě nedostatečnou stabilitu měly tablety balené do blistrů z polyvinylidendichloridu (PVDC). Uspokojivou stabilitu měly až tablety balené do celohliníkových blistrů, které vlhkost nepropouštějí. Náhrada primárních obalů přišla ale pozdě, protože český trh mezitím ovládla slovinská firma Krka se svým přípravkem Enap.

Podobné problémy se ale nevyhýbají ani farmaceutickým gigantům – např. počátkem roku 2014 ohlásila firma Merck, že stahuje z trhu USA přípravek Liptruzet obsahující kombinaci léků snižujících hladinu cholesterolu ezetimibu a atorvastatinu, protože blistry, do nichž byl balen, propouštějí vzduch a vlhkost, které zapříčiňují rozklad.

V USA je často dávana přednost balení tablet a tobolek do lahviček. Po otevření lahvičky může docházet k pozvolné hydrolyze nebo oxidaci.

I když jde o stabilní léčiva, má být obsah otevřené lahvičky spotřebován nejpozději do jednoho roku, u nestálých léčiv i za kratší dobu – např. preparát Pradaxa (dabigatran) proti srážlivosti krve musí být spotřebován do jednoho měsíce.

Kromě vlhkosti a kyslíku mohou k rozkladu léčiv svým katalytickým účinkem přispívat ionty některých kovů, kyseliny nebo báze i některé další nečistoty.

Po zjištění, které faktory rozklad urychlují, lze stabilitu zvýšit použitím chelatujících látek k maskování kovových iontů, odstraněním ostatních katalyticky působících příměsí, úpravou pH apod. Není-li příčina rozkladu známa, je nutný empirický přístup: upravuje se složení přípravku, pH, zkouší se přídavky různých ochranných 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 ve vodě nerozpustný, je však rozpustný v ethanolu. Po zředění ethanolického koncentráту vodnými roztoky na infuzi se však paklitaxel vylučuje. Aby se vylučování účinné látky ve vodném prostředí zabránilo, přidává se do ethanolu povrchově aktivní látka, kterou je v tomto případě polyoxethylovaný ricinový olej. Ten se vyrábí bazicky katalyzovanou reakcí ricinového oleje s ethylenoxidem. Použité báze mohou produkt kontaminovat. Při skladování roztoku paklitaxelu ve směsi ethanolu a oxethylovaného ricinového oleje pak může docházet k bazicky katalyzované ethanolýze účinné látky, přičemž klesá účinnost. Vyrobený koncentrát paklitaxelu byl proto použitelný jen po krátkou dobu. Snížení obsahu bázi vyčištěním polyoxethylovaného ricinového oleje od jejich zbytků, ale i úpravou pH, proto podstatně zvýšilo dobu upotřebitelnosti přípravku. Poměrně jednoduché úpravy použitého tenzidu se pak staly předmětem výnosných patentů (ale i paten-toprávních sporů, protože paklitaxel přinášel tržby přes 1 mld. USD – viz případovou studii Paklitaxel)

Dokumenty dokládající stabilitu léčiv jsou důležitou přílohou žádostí o jejich povolení a registraci. Na základě výsledků **zkoušek stability** se u léčivých látek stanoví doba, během níž má být použita, nebo – není-li mezitím spotřebována – doba, po níž je třeba opakovat analýzu látky (doba reanalýzy – retest period). U léčivého přípravku se na základě zkoušek stability stanoví doba použitelnosti (expiry date, 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. Doba použitelnosti léčivého přípravku je přitom stanovena na nejvýše 5 let, i když jde o lék zcela stálý. Přípravky s prošlou dobou upotřebitelnosti by měly být předávány lékárnám k odborné likvidaci.

Zkoušky stability provádí výrobce, registrační autority však provádění a vyhodnocování zkoušek stability kontrolují. V ČR se zkoušky provádějí podle metodických pokynů SÚKL (REG-83, Požadavky na stabilitní studie v registrační dokumentaci), které vycházejí z pokynů Mezinárodní rady pro harmonizaci CPMP/QWP/122/02, rev.1 „Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products“. Používané **zkušební metody mají být validované, specifické a „stabilitu indikující“**, tj. mají postihovat vznik potenciálních rozkladných produktů a umožnit jejich kvantitativní stanovení. Zkouškám stability předchází zpracování a schválení **plánu stabilitní studie**.

Plánem je definován cíl, účel a rozsah stabilitní studie, předpokládaná doba trvání zkoušky, velikost vzorků, způsob jejich odběru a podmínky jejich skladování, sledované jakostní parametry a příslušné limity, metody a postupy zkoušení a také používané referenční materiály (standards účinné látky a nečistot).

Stabilitní studie mohou být **stresové** (zkouší se za extrémních podmínek, provádějí se při vývoji, slouží k získání a identifikaci pravděpodobných rozkladných produktů), **zrychlené** (za podmínek odvozených od podmínek předpokládaného skladování – např. má-li doba upotřebitelnosti při skladování za běžných okolních podmínek činit 2 roky, pak se provádí zrychlená 6měsíční zkouška při 40°C a 75% relativní vlhkosti) a **dlouhodobé** (za reálných podmínek skladování, může trvat až 5 let).

Stresové zkoušky stability se obvykle provádějí před rozhodnutím o finální formě a složení léčivého přípravku. Jsou jimi i zkoušky inkompatibilit zmíněné v souvislosti s vývojem lékových forem.

Zkouší se při nich, zda nedojde k degradaci léčiva za extrémních podmínek („forced degradation“), kterým mohou být substance a léčivý přípravek vystaveny při výrobě, přepravě a skladování (i u konečného uživatele). Přitom se zkoumá vliv teploty (10-70°C, vyšší nejméně o 10 °C než je hodnota stanovená pro zrychlené zkoušky, může však být zkoumán i vliv nízkých teplot, popř. i střídání nízké a vyšší teploty, zkouška trvá až 2 týdny), vlhkosti (podle klimatického pásma 60-90% relativní vlhkosti, opět více než je předepsáno pro zrychlené zkoušky, kombinuje se se zkouškami vlivu teploty), vliv světla (1200 Luxh, > 48 h), náhynost léčivé látky k hydrolyze (vodné prostředí, roztok nebo suspenze, působení 0,01 – 0,1 M roztoků kyselin a/nebo bází, >48 h) a případně i k oxidaci (roztok nebo suspenze v 0,3% H₂O₂) a účinku volných radikálů (roztok nebo suspenze obsahující zdroj radikálů, např. iniciátorů radikálové polymerace).

U přípravku, jehož vývoj je dokončen, se ještě mohou provádět **předběžné (orientační)** zkoušky stability (stresové a zrychlené), důležité ale jsou **řádné (rozhodující)** studie – **zrychlená** (její výsledek se předkládá jako podklad k žádosti o registraci léčiva) a **dlouhodobá** (může dobíhat i po zaregistrování přípravku). Dlouhodobá stabilitní studie se provádí po dobu odpovídající době upotřebitelnosti přípravku, podmínky zkoušky záleží na předpokládaném způsobu skladování.

Zrychlené i řádné zkoušky stability se mají provádět u tří šarží léčivé látky nebo přípravku vyrobených konečným výrobním postupem na stejném zařízení nebo alespoň na zařízení stejného typu, jaké bude použito při běžné výrobě. Podmínky zkoušení závisí na lékové formě, na tom, v jakém klimatickém pásmu bude léčivo používáno a jak bude skladováno. Stabilita čípků se např. může zkoušet při teplotách do 30±2°C, mastí a krémů do 35±2°C. Předpokládá-li se u pevných lékových forem skladování za teplot i vlhkosti běžných v mírném klimatickém pásmu, provádí se zrychlená zkouška při 40± 2 °C/75% ± 5% relativní vlhkosti a trvá půl roku. Nedojde-li přitom k nežádoucím změnám, může být u léčivého přípravku uváděna doba upotřebitelnosti 2 roky. To ale musí potvrdit výsledky dlouhodobé zkoušky, která se zahájí současně. Ta se provádí 2 roky při 25±2°C a 60±5% relativní vlhkosti (RH). Je-li léčivo stabilní, prodlužuje se zkouška až na 5 let a je-li výsledek uspokojivý, žádá se o prodloužení doby upotřebitelnosti. Má-li být léčivo exportováno do jiných klimatických pásem, mohou být předepsány pro zkoušky jiné podmínky, např. při 30±2°C/65±5% RH pro zkoušku dlouhodobé stability. Uvažuje-li se u nestálých přípravků o skladování v ledničce, pak může být dlouhodobá zkouška prováděna 12-24 měsíců při 5±3°C a odpovídající zrychlená zkouška 6 měsíců při 25±2°C/60±5% RH.

Jako součást monitoringu pravidelné výroby léčiva se provádějí **následné** zkoušky stability.

Následné zkoušky stability se každoročně provádějí u jedné výrobní šarže léčivého přípravku. Příznivé výsledky následných zkoušek stability jsou předpokladem pro prodloužování registrace léčiva, o níž musí výrobce žádat každých 5 let.

Dojde-li ke změně postupu výroby, která může mít vliv na kvalitu, je třeba provést **změnovou studii stability**, jejíž výsledky jsou podkladem pro povolení změny. **Do doby, než je změna povolena, se léčivo musí vyrábět starým postupem, popř. se nesmí vůbec vyrábět.** Z tohoto

důvodu je důležité, aby pro výrobu léčiv byl vypracován spolehlivý technologický postup poskytující co největší záruky, že jej nebude třeba brzy měnit.

U léčivých látek, které jsou známy jako stabilní, je základním pokladem žádosti o povolení změny výsledek nejméně tříměsíční zrychlené stabilitní zkoušky jedné pilotní šarže vyrobené novým postupem. U látek známých jako méně stálé je zapotřebí provést zkoušku v trvání 6 měsíců u třech pilotních šarží. U léčivých přípravků jsou zapotřebí výsledky zrychlené půlroční zkoušky u třech šarží. Zavedení nového postupu do výroby se tak odkládá nejméně o několik měsíců, než se provedou a vyhodnotí nové stabilitní zkoušky.

Při stabilitních studiích jsou léčivé přípravky skladovány v prostorách nebo boxech s automatickou regulací a registrací teploty a vlhkosti. Vzorky ke zkoušení se odebírají v předepsaných intervalech.

Při zkouškách stability se vzorky léčivé látky skladují v obalech, které jsou stejné nebo alespoň napodobují obaly určené pro trh, léčivé přípravky se skladují v původních primárních obalech. Forma a balení přípravku mohou určovat detaily provedení zkoušky: např. část vzorků kapalných injekcí se skladuje v obrácených lahvičkách, aby bylo zaručeno, že kvalitu injekce negativně neovlivní materiál zátky. Jakostní parametry vzorků se zjišťují při založení studie, pak v prvním roce po každých 3 měsících, v druhém roce po 6 měsících a v následujících letech po 12 měsících. 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 již v průběhu studie, se vypracovává **zpráva o stabilitní studii**, která je důležitým dokumentem registračního nebo změnového řízení. Kromě výsledků zkoušek obsahuje 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

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?
19. Koho se týká a co má zajistit správná distribuční praxe?
20. Co je specifikace léčivé látky nebo léčivého přípravku?
21. Co to je lékopis a co je obsahem lékopisného článku?
22. Za jakých podmínek je možné zkoušet léčiva jinak než podle lékopisu?
23. Co je „Standardní operační postup“?
24. Jak se zjišťuje stabilita léčiv?
25. Jaké jsou typy stabilitních zkoušek?