

# Vývoj léčiva – lékové formy

## Podávání léčiv a lékové formy

Způsoby podání

Farmaceutické pomocné látky

Typy léčivých přípravků

Výroba léčivých přípravků

Vývoj léčivých přípravků

## Správná výrobní praxe

## Zkoušky stability

**Spolu s farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi léčivé látky ovlivňuje její biologickou dostupnost, terapeutický účinek a dobu jeho trvání i způsob jejího podání a zpracování do léčivého přípravku**

## **Způsoby podání léčiv jsou:**

**Určeny vlastnostmi léčivé látky:**

**fyzikálními  
chemickými  
farmakodynamickými  
farmakokinetickými**

**Ovlivňovány:**

**charakterem onemocnění  
zájmy pacienta**

# Požadavky na ideální léčivý přípravek

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

# Léčivé přípravky

## Druhy přípravků podle způsobů podání

### parenterální

#### injekční

- bolus (jednorázová injekce)

- do krevního oběhu (intravenózní, intraarteriální)
- pod kůži nebo do svalu (subkutánní, intramuskulární)
- do místa účinku (intraperitoneální, intratekální, intratumorózní)

- infuze

#### topické

- aplikované na kůži (masti, pasty, krémy, gely, lotia, léčivé náplasti)
- aplikované na sliznice (kapky do očí, uší, nosu; rektální a vaginální čípky)
- aerosoly (absorpce v plicních kanálcích nebo již ve sliznicích dýchacích cest)
- implantáty uvolňující léčivo (pevné a polotuhé podkožní implantáty, stenty)

### perorální - orální

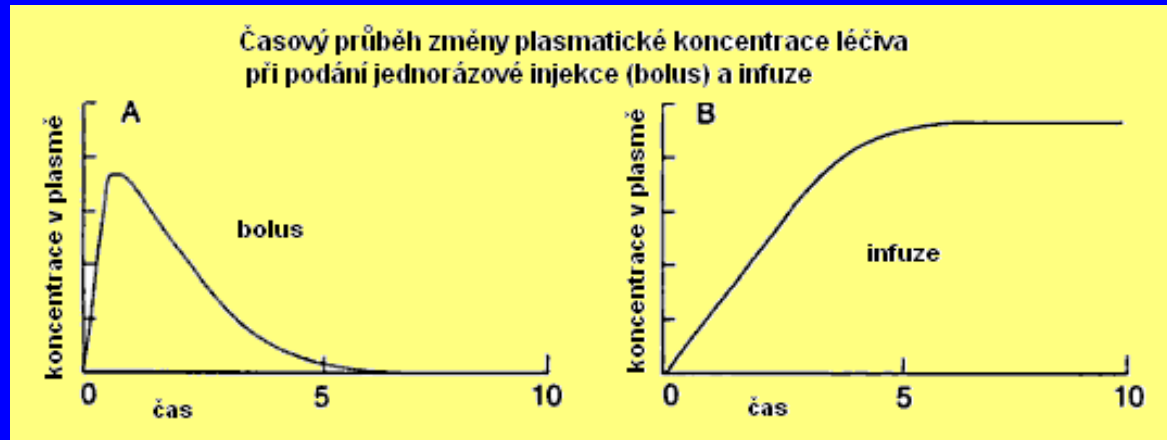
- pevné

- tobolky (kapsle)
- tablety (absorpce z ústní dutiny, ze zažívacího traktu)
- léčivé bonbony, žvýkačky

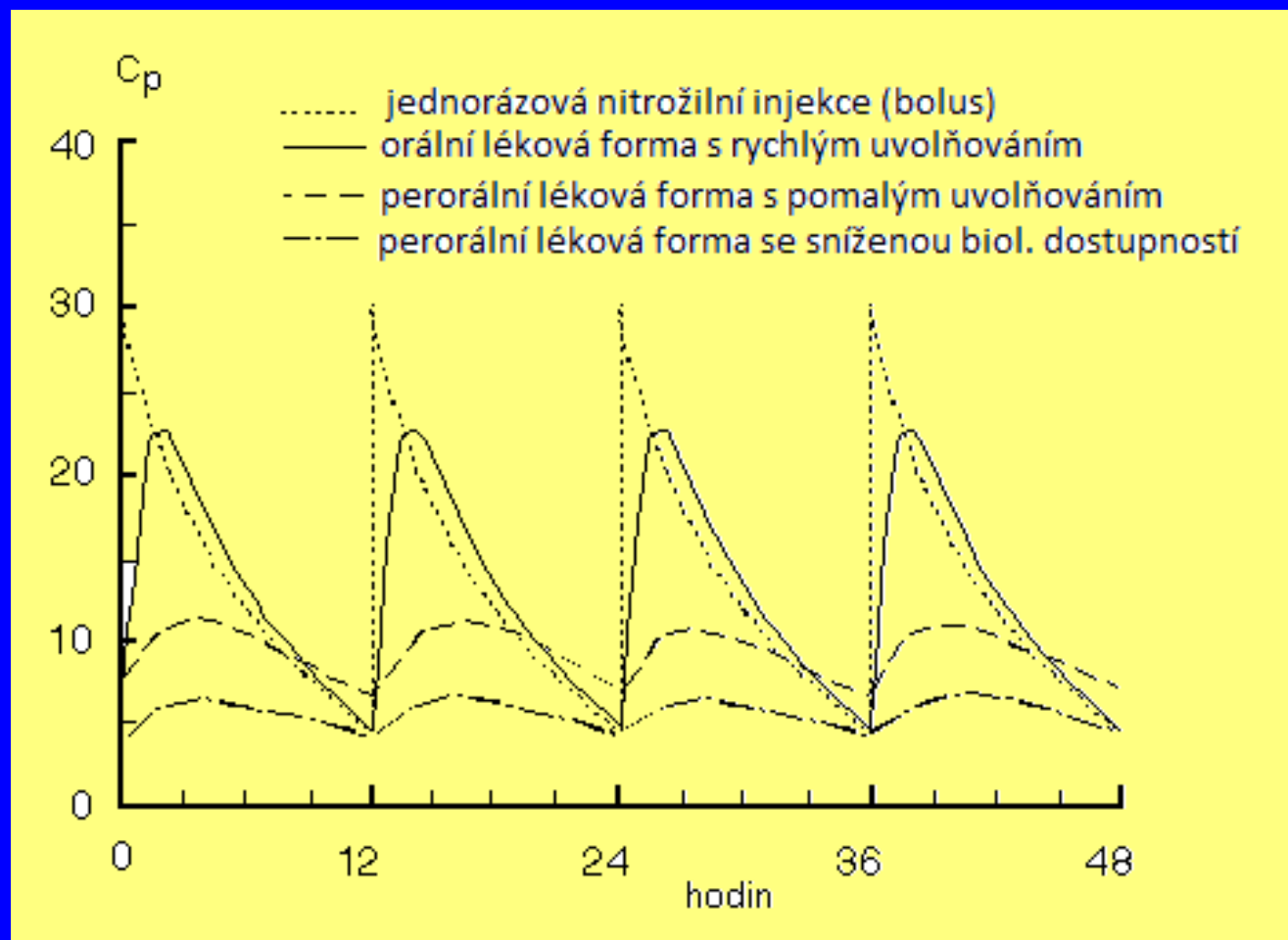
- kapalné

- kapky, suspenze, roztoky, sirupy, extrakty, kloktadla
- nálevy

# Závislost koncentrace látky v plasmě na čase při různých způsobech injekčního podání



# Závislost koncentrace látky v plasmě na čase při různých způsobech podání



# **Farmaceutická technologie (galenika)**

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

## **Léčivé přípravky**

**(lékové formy, farmaceutické kompozice)**

obsahují:

**léčivou látku**

**neúčinné pomocné látky (excipienty)**

nemají obsahovat:

**technické pomocné látky používané při výrobě  
(rozpouštědla apod.)**

# Farmaceutické pomocné látky (excipienty)

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



# Druhy pomocných látek

## 1. Konstitutivní (vehikula)

určují charakter léčivého přípravku (roztok, suspenze, emulze, pevná směs)

## 2. Stabilizující

ovlivňují chemickou, mikrobiologickou a fyzikální stabilitu přípravků

## 3. Látky ovlivňující biologickou dostupnost

určují vlastnosti perorálních a topických přípravků  
usnadňují zpracování léčivé látky do léčivého přípravku

## 4. Látky upravující smyslové vjemy

určují vzhled, usnadňují rozlišení přípravků  
potlačují nepříjemnou chuť a/nebo pach  
potlačují bolestivé pocity při podání

# Konstitutivní pomocné látky

## Injekční přípravky

**jednorázové injekce a infuze**

**nejvyšší nároky na bezpečnost – sterilita, absence nečistot**

voda pro injekce, stabilní neutrální oleje (kukuřičný, bavlníkový, arašídový, sezamový)

## Nesterilní kapalně přípravky

**roztokové, suspenzní a emulzní (kapky, sirupy, extrakty, kloktadla, lotia)**

čištěná voda, alkoholy (ethanol, 1,2-propandiol, 1,3-butandiol, polyethylenglykoly (ma-krogoly), glycerol, **ne diethylenglykol !!!**)

## Polotuhé přípravky

**masti, pasty**

lipofilní: parafinový olej, silikony, estery mastných kyselin – většinou ve směsi s polotuhými i tuhými tuky (vazelína, sádlo, parafin) a vosky

hydrofilní: škrobový hydrogel, směs kapalných a tuhých polyethylenglykolů

**krémy**

emulze typu „voda v oleji“ nebo „olej ve vodě“ (kys. stearová, stearylalkohol, cetylalkohol, estery kys. palmitové, stearové a myristové s vyššími alif. alkoholy)

**gely**

škrob, methylcelulosa, polyakryláty

**čípky**

tuky s nízkým bodem tání (kakaové máslo, syntetické triglyceridy)

## Pevné topické přípravky - zásypy a pudry

talek, uhličitán vápenatý nebo hořečnatý, koloidní oxid křemičitý, škrob, celulosa

# Pomocné látky se stabilizujícím účinkem

## Chemická stabilizace

**Pufry – nastavení hodnoty pH optimální pro léčivo nebo organismus**

injekce, oční kapky  $\approx 7,4$ , dermatologické přípravky 4,5-5,6 (fosfáty, acetáty, citráty)

**Antioxidanty – chrání před reaktivními kyslíkatými radikály**

inertní plyny (dusík, oxid uhličitý, argon) – inertizace lahviček (injekce, koncentráty pro infuze)

látky reagující s kyslíkatými radikály (kys. askorbová, cystein,  $\text{NaHSO}_3$ , hydroxyanisol, tokoferoly, propylester kyseliny gallové)

**Chelatující látky – ochrana proti oxidaci (vliv Fe) a účinkům těžkých kovů**

EDTA, vícesytné kyseliny (citronová, vinná, citraková) a jejich soli

## Biologická stabilizace

**Konzervující látky – zajišťují ochranu proti mikrobiální kontaminaci**

látky fenolického charakteru (parabeny – estery kys. p-hydroxybenzoové), alkoholy (benzylalkohol), kvarterní amoniové soli, biguanidy, bromované nitrosloučeniny

dříve rtuťnaté soli (thiomerosal/merthiolát – nyní zakázaný)

## Fyzikální stabilizace

**Povrchově aktivní látky (tenzidy) - emulgátory, smáčedla, solubilizátory  
micely a liposomy**

hodnota HLB: <9 – lipofilní, 9-11 amfifilní, >11 hydrofilní tenzid

ionogenní tenzidy: kationoidní (kvarterní amoniové soli), anionoidní (alkylsulfáty), amfoterní (amidoalkylbetainy, fosfolipidy – liposomální přípravky)

neionogenní tenzidy (ethery polyethylenglykolu, oxethylované oleje, polysorbáty)

**Látky zvyšující viskozitu – brání agregaci složek disperzí**

přírodní polysacharidy, modifikované celulózy, syntetické polymery (PVP, PVA, polyakryláty)

# Micely a liposomy

Při určité koncentraci tenzidy ve vodném prostředí agregují za vzniku micel s hydrofilním povrchem a vnitřní hydrofobní dutinou.

V lipidickém prostředí se mohou tvořit „obrácené“ micely s hydrofobním povrchem a hydrofilním charakterem vnitřní dutiny.

Některé tenzidy (obvykle fosfolipidy) mohou vytvářet liposomy – micelární útvary s vysoce uspořádanou strukturou s vnitřní hydrofilní dutinou ohraničenou lipidickou dvojvrstvou. Uvnitř dutiny může být roztok léčiva.

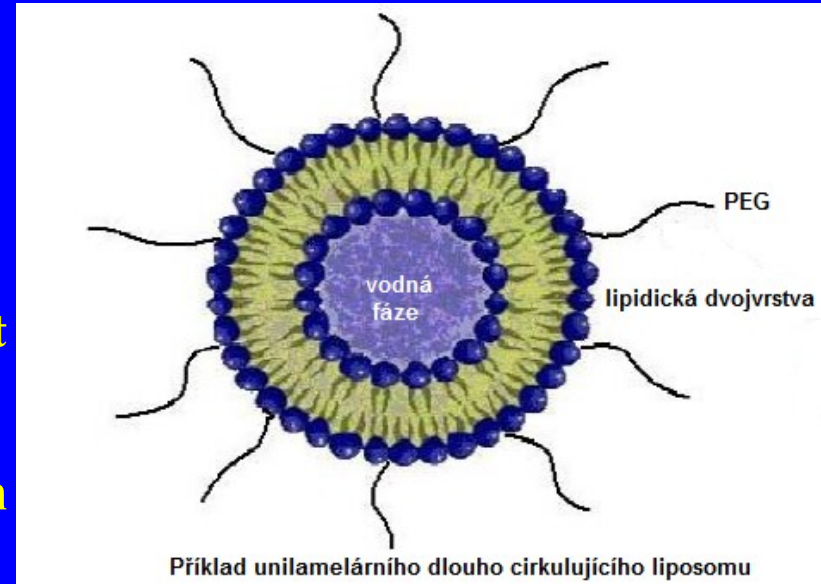
V dutině liposomů je léčivo stabilizováno chemicky i fyzikálně. Samotné liposomy mohou být stabilizovány cholesterolem nebo polyethylenglykolem, mohou být i lyofilizovány

Léčivo se z liposomů uvolňuje až v cílových buňkách, do nichž liposomy pronikají endocytózou.

Liposomy tím mohou chránit ostatní buňky organismu před toxickými účinky léčiva (příklad: liposomální doxorubicin – Doxil®)

Ochrana organismu může být zvýšena navázáním molekul, které nasměrují liposom k nemocným buňkám (protilátky)

⇒ Liposomy představují specifický systém podávání léčiv zajišťující vyšší stabilitu léčiva a menší riziko pro pacienta



# Látky ovlivňující biologickou dostupnost

## V pevných lékových formách (tablety a tobolky):

**Plniva – při malém obsahu účinné látky zajišťují objem tablety/tobolky**

sacharidy (laktosa, mannitol, sacharosa; dextryny, škroby, mikrokrytalická celuloza)

anorganické inertní látky ( $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaHPO}_4$ )

**Pojiva – zlepšují adhezi částic tabletoviny,**

„suchá“ pojivla – při „suchém lisování“ – často slouží i jako plniva

„mokrá“ pojiva – při přípravě granulátu

roztoky nebo gely přirozených nebo modifikovaných polysacharidů

**Rozvolňovadla – zajišťují rozpad tablet a uvolnění účinné látky**

vytvářející síť kanálků pro průnik vody (škrob, mikrokrytalická celuloza, zesíťovaný kasein)

bobtnající – při nabobtnání tabletu roztrhnou (agar, algináty a rostlinné gemy)

kombinující oba mechanismy (modifikované škroby)

**Kluzné látky – zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny, často slouží i jako**

**antiadhesivní látky bránící nalepování tabletoviny na zařízení**

talek, koloidní oxid křemičitý, stearan hořečnatý

**Adsorbenty a fixační látky – pevné lékové formy kapalných látek**

**Potahové látky – maskování chuti, stabilizace, řízení disoluce**

modifikované polysacharidy, kopolymery esterů kys. akrylové a methakrylové - Eudragity)

„enterické“ (enterosolventní) potahy – nerozpouštějí se v žaludeční šťávě, ale až ve střevech

(šelak, modifikované celulosy, modifikovaný polyvinylalkohol, Eudragity)

## Topické lékové formy

**Akcelerátory penetrace – urychlují průstup léčivé látky přes kůži**

azon (1-dodecylazacykloheptan-2-on), močovina, dimethylsulfoxid, tenzidy

# Látky upravující smyslové vjemy

**Zbarvení – zlepšení vzhledu, psychologický účinek, rozlišení přípravků**

**farmaceutická barviva, potahové látky**

**anorganické pigmenty** (žlutý, červený, hnědý a černý  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{TiO}_2$ )

**přírodní barviva** – kurkumin, riboflavin, košenila, indigokarmín, chlorofyl, karamel, karoten, kapsanthin, lykopen, xantofyl, antokyany, betanin (barvivo z červené řepy), rostlinné uhlí

**syntetická barviva** – povoleno jen několik (velmi přísný výběr z azobarviv, chinolinových a trifenylmethanových barviv)

**Chuť a pach**

**potahování tablet, náhrada tablet za tobolky**

**chuťová korigencia - sirupy a kapky pro děti**

sladidla, hořčiny

**potlačení nepříjemného pachu**

přidávky éterických olejů

**Potlačení pocitů bolesti**

**bolestivé je podání injekcí/infuzí a očních kapek, které nejsou isotonické a mají odlišné pH**

látky upravující osmotický tlak – chlorid sodný, draselný, glukosa, v očních přípravcích i  $\text{KNO}_3$   
pufry

# Obalová technika

## Primární obal - přichází do styku s léčivým přípravkem

⇒ může ovlivňovat jeho stabilitu

**Materiál:** sklo, plast, sklo s plastovým potahem, porcelán, kov (hliník, obvykle potažený plastovou folií – tuby, nádobky aerosolů)

**Forma:** lahvička, ampule, kelímek, tuba, blister, infuzní vak, „hotová injekce“

**Uzávěr:** šroubový, zátka (propichovací, s kapátkem)  
ventil (aerosoly), krycí folie

**Požadavky:** chemická stálost a inertnost materiálu obalu  
nevyuhovatelnost materiálu vehikulem

**Účel:** ochrana před kontaminací (bakteriální i jinou)

ochrana před vlhkostí a vzdušným kyslíkem (zábrana hydrolyzy/oxidace)

ochrana přípravku před účinky světla

## Sekundární obal - přichází do styku s člověkem

**Materiál:** potištěný karton (s vloženým příbalovým letákem)

nové opatření (novela zákona o léčivech): ochranné prvky (speciální kódy)

ztěžující falšování léčivých přípravků a usnadňující odhalení padělků

# Parenterální přípravky

Injekce, koncentráty pro infuze (infundibilia), hotové infuze

**Nejvyšší požadavky na bezpečnost a kvalitu**

sterilní a prosté pyrogenních látek

prosté pevných částic

⇒ velmi vysoké nároky na aseptičnost prostředí při poměrně jednoduchém způsobu výroby roztokových injekcí

„Čisté prostory“ – ČSN EN 14644-1 a vyhláška č. 84/2008 Sb.

třída čistoty A – max. 20 částic  $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ , 3250 částic  $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ , umístění v prostoru třídy C, přetlak, personální a materiállové propusti

vysoce účinná léčiva, cytostatika – předepsán podtlak (ochrana zdraví operátorů) – řešení: laminární boxy tř. II (vzduchová clona tvořená laminárním proudem vzduchu) nebo izolátorové boxy umístěné v prostorách třídy čistoty A

**Voda pro injekce – čistota, ochrana proti kontaminaci mikroorganismy**

**Sterilizace léčivých látek, excipientů, obalů a léčivých přípravků**

teplem - suché teplo, mokré teplo

zářením - UV,  $\gamma$

chemickými látkami - peroxid vodíku, ethylenoxid

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

**Odstranění pyrogenů (endotoxinů)**

adsorpce na aktivním uhlí

reverzní osmóza, destilace (voda pro injekce)

působení tepla – vysoké teploty ( $250^\circ\text{C}$ ) – vhodné jen pro obaly (lahvičky)



# Výroba parenterálních přípravků

Dříve se dodávaly v zatavených ampulích, dnes většinou v lahvičkách se septem (pružnou propichovací zátkou), popř. rozplněné do jednorázových injekčních stříkaček

Vyrábí se v „čistých prostorách“ (třída čistoty A) nebo izolátorových boxech, podmínky výroby předepsány požadavky SVP

## Kapalné injekce a koncentráty pro infuze – postup:

### - roztokové

mytí a sterilizace primárních obalů (ampule, lahvičky, injekční stříkačky)

rozpuštění léčivé látky ve sterilním vehikulu (voda pro injekce, oleje)

smísení s pomocnými látkami

mikrofiltrace (sterifiltrace) – 0,2  $\mu\text{m}$  (bakterie), popř. 0.07-0,12  $\mu\text{m}$  (viry)

rozplňování do primárních obalů

náhrada vzduchu nad roztokem inertním plynem (podle potřeby)

uzavření (zatavení, opatření zátkou, vložení pístu), někdy i inertizace

zapertlování (u lahviček)

(terminální sterilizace „suchým“ nebo „mokrým“ teplem nebo zářením)

opatření štítkem a zabalení do sekundárního obalu

### - suspenzní a emulzní – podobný postup výroby jako u roztokových injekcí

není-li při výrobě možná terminální sterilizace teplem nebo zářením je nutná aseptická dispergace sterilních komponent ve sterilním vehikulu

# Voda pro injekce

## Mimořádně vysoké nároky na kvalitu

musí být připravována, transportována, skladována a kontrolována předepsaným způsobem, aby byla zaručena sterilita:

1. příprava VODY PRO INJEKCE vychází z kvalitní pitné vody
2. mikrofiltrací se voda zbaví pevných nečistot a mikroorganismů
3. rozpuštěné organické látky a pyrogeny (lipopolysacharidy ze stěn mikroorganismů způsobující horečku) se odstraní adsorpcí na aktivním uhlí
4. rozpuštěné anorganické soli se odstraní prolitím přes kolony s iontoměniči
5. reverzní osmózou (protlačováním přes membrány s póry, jimiž prochází jen molekuly vody) se dokončí odstraňování zbytků rozpuštěných látek – tím se získá ČIŠTĚNÁ VODA (používá se k přípravě kapalných perorálních přípravků – kapek, lotií, suspenzních a emulzních přípravků)
6. čištěná voda se sterilizuje UV zářením a destilací
7. předestilovaná sterilní voda se rozvádí do zařízení pro výrobu injekcí buď za tepla (60-90°C) nebo za chladu (5°C)
8. voda pro injekce musí v potrubí bez „mrtvých“ prostor neustále cirkulovat, aby nedocházelo k mikrobiální kontaminaci

# Rozplňování roztoků



# Parenterální přípravky

## „Suché“ injekce a koncentráty pro infuze

### Postup výroby:

sterilizace primárních obalů

příprava, sterilní filtrace a rozplnění roztoku do lahviček

nasazení lyofilizačních zátek



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

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

primární sušení – sublimace ledu

sekundární sušení – odstranění zbytkové vlhkosti

zavzdušnění/inertizace

zatlačení zátek, zapertlování

štítkování a balení do sekundárních obalů

**Alternativy** - sterilní rozplňování práškovitých přípravků  
rozplňování prášků + terminální sterilizace

# Lyofilizační zařízení



# Perorální přípravky

## Kapalné perorální přípravky

**kapky, suspenze, roztoky, extrakty, tinktury**

podobná výroba jako u injekcí, větší objemy, menší nároky na sterilitu

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

vytvoření tobolky, nástřik roztoku léčiva (nevodné prostředí - max. 5% vody), uzavření tobolky, balení (blistrování)

## Pevné perorální přípravky

**dělené prášky**

**prášky v oplatkových tobolkách (kapslích)**

**prášky v tvrdých želatinových nebo polysacharidových („vegetariánských“) tobolkách**

(pilulky)

**tablety**

# Výroba tablet

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

**výhodné tam, kde to vlastnosti složek tablety umožní**  
méně rozkladných produktů, vyšší stabilita, jednostupňová dissoluce

**Ale: riziko nehomogenit**

## **Příprava granulátu a jeho lisování**

### suchá granulace

vhodná pro látky citlivé na vlhkost, zvýšená prašnost

příprava „briket“ nebo „pásků“

rozmělnění na granulát

lisování granulátu do tablet

### mokrá granulace - s přídavkem vlhčiva

smísení

příprava zrn

sušení

homogenizace a přeseť

**fluidní granulátory – jediné zařízení pro všechny fáze výroby**

lisování granulátu do tablet

## **Nová technologie – 3D tisk tablet**

## **Potahování tablet filmotvornými látkami**

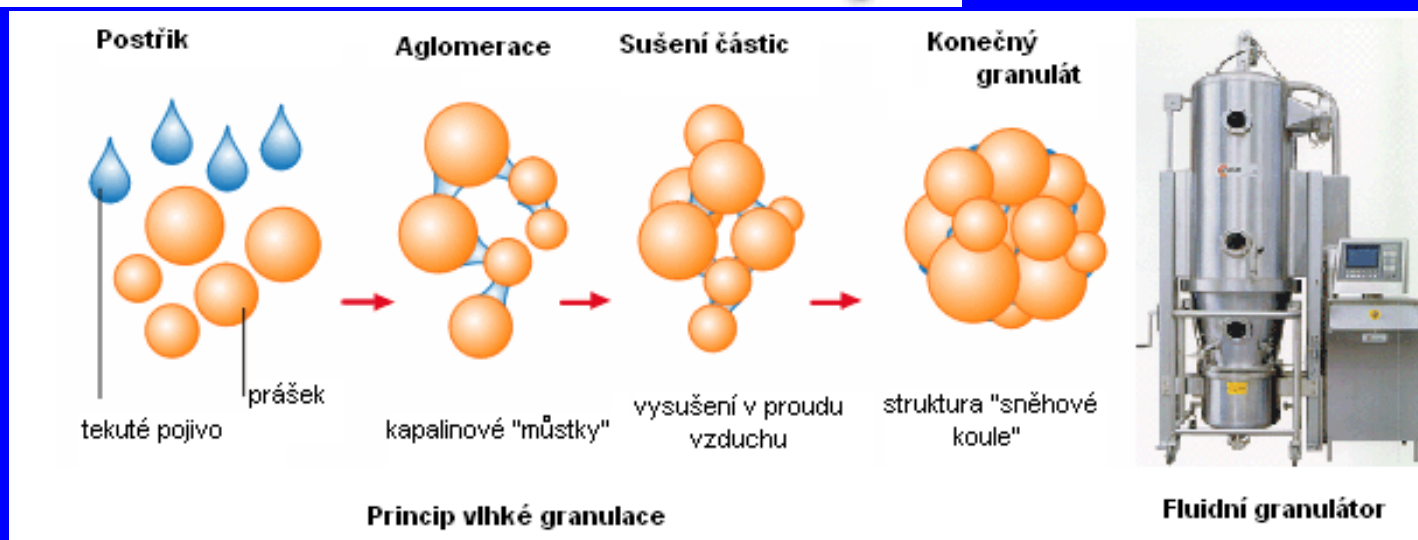
## **Balení do primárních obalů (blistrů)**



# Granulace



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





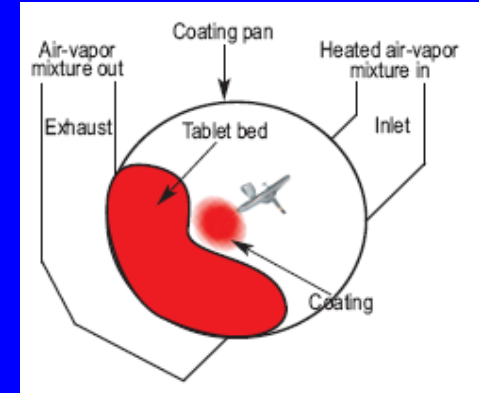
# Lisování a potahování tablet



Tabletovací lis



Horní a dolní razidla



Zařízení pro  
potahování  
tablet

## Budoucnost?

**3 D tisk tablet – první povolený přípravek (FDA, srpen 2015): Spritam (levetiracetam, Apreece Pharmaceuticals, přípravek k potlačení epileptických záchvatů) – orální vysoce porézní tablety rozpadající se v ústech v prvním doušku tekutiny**

# Pevné lékové formy - tobolky

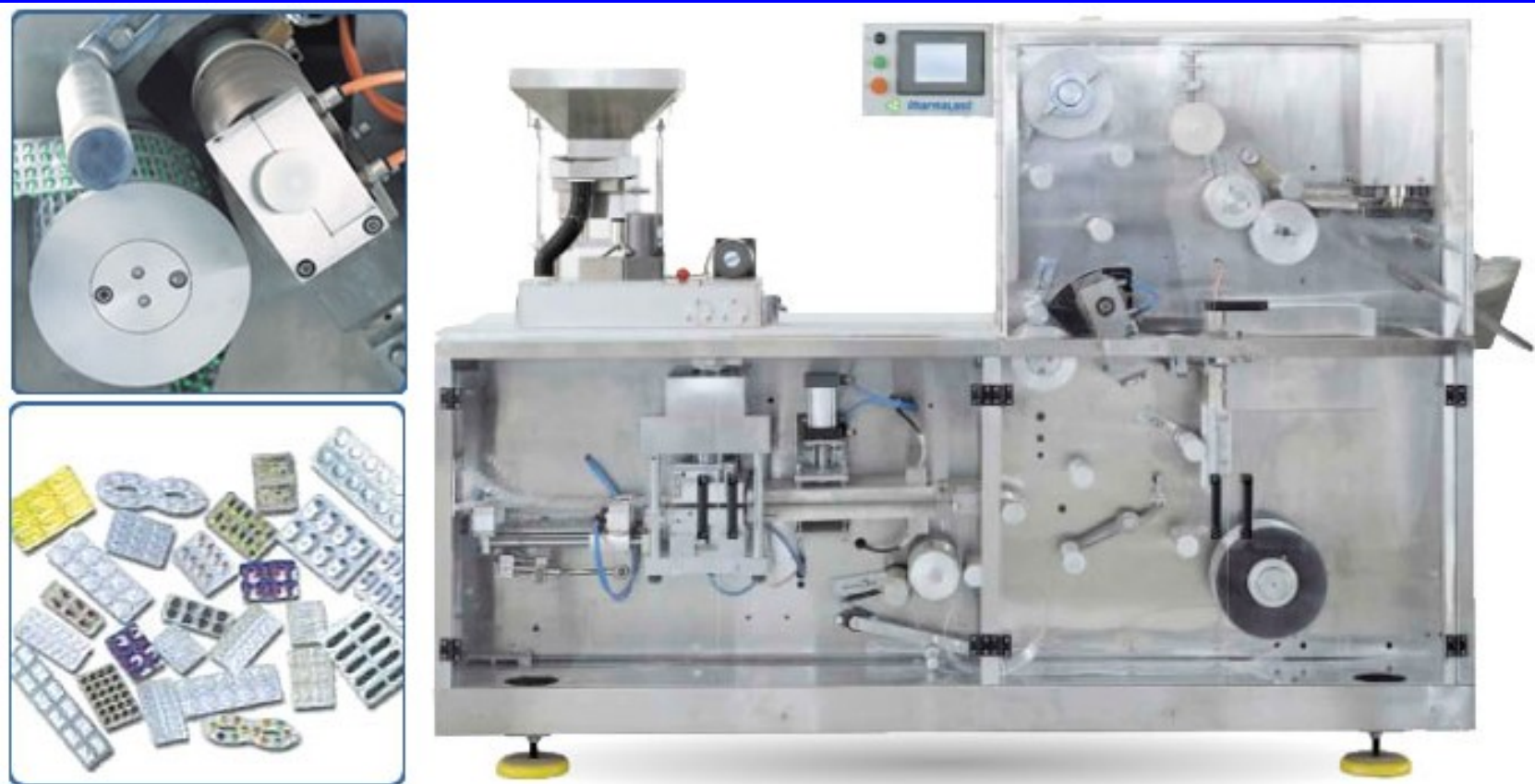
## Výroba:

- úpravy léčivé látky (granulace, extruze – sferonizace)
- naplnění spodní části kapsle pevnou směsí (granulátem, peletami)
- nasazení kloboučku
- uzavření (páskování, zapečetění), potisk
- blistrování



Zařízení pro plnění a uzavírání želatinových tobolek

# Balení tablet/kapslí do blistrů



**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

# Výroba topických přípravků

## Masti, pasty, krémy, gely

výroba základu - vehikula

rozpuštění/dispergace léčivé látky v ohřátém vehikulu nebo jeho složce  
emulgace (krémy)

plnění do primárních obalů - tuby, kelímky apod.

## Čípky

### lisované - chlazená zařízení

výroba základu

smísení léčivé látky s pevným základem

granulace

lisování

balení

### odlévané

výroba základu

rozpuštění/suspendování léčivé látky v roztaveném základu

odlévání (přímo do primárních obalů - blistrů)

# Speciální topické přípravky

## Léčivé náplasti - dvouvrstvé až čtyřvrstvé

dispergace léčivé látky v matrici

nanesení matrice na folii

adhesivní matrice - přímo na folii

disperzní matrice nanesená na vnější krycí folii

nanesení polopropustné vrstvy řídící difuzi

nanesení adhesivní vrstvy

zakrytí adhesivní vrstvy folií

## Aerosoly

roztok/disperze léčiva v kapalném vehikulu - mikronizovaný prášek

hnací plyn

naplnění nádobky

dávkovací ventil

## Podkožní implantáty uvolňující lék

pevné

polotuhé - speciální injekce

## Stenty uvolňující léky

nerozové trubičky rozšiřující ucpané cévy – lék brání opětovnému zarůstání (restenóze)

# Vývoj léčivých přípravků

## Preformulační studie

zkoušky kompatibility s pomocnými látkami

= orientační zkoušky stability léčivé látky ve směsi

změny za dva týdny při vyšší teplotě (obvykle 60°C)

## Návrh složení léčivého přípravku

### Optimalizace složení přípravku

### Odzkoušení způsobu jeho výroby

### Optimalizace výrobního procesu

faktorové experimenty

simplexová optimalizace vybraných faktorů

⇒ hlavní cílové parametry optimalizace:

#### Stabilita přípravku

chemická

fyzikální (vzhled, pevnost, otěr)

mikrobiologická

zajištění kvality po celou dobu upotřebitelnosti

**Disoluce – uvolnění léčivé látky z pevného přípravku v GI traktu**

**Biologická dostupnost**

# Správná výrobní praxe (SVP, GMP)

**Soubor zásad, které musí výrobci léčiv dodržovat vychází ze zákona o léčivech 378/2007 Sb.**

(resp. z evropských směrnic 2003/4EC, 2004/27EC a 2004/28EC a směrnice ICH Q7) určena vyhláškou MZdr a MZem č. 411/2004 Sb. v aktuálním znění směrnice a pokyny SÚKL: <http://www.sukl.cz/sukl/legislativa-a-pokyny>

## Vznik SVP – USA

reakce na problémy s kvalitou a bezpečností léčiv

## Další „správné“ praxe

laboratorní, klinická, distribuční ...

## Zásady SVP kladou důraz na:

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

# SVP jako systém řízení jakosti

- **Personální odpovědnost a kompetence**
  - operátoři, oprávnění vedoucí pracovníci, kvalifikovaná osoba
  - pravidelné školení, doklady o proškolení personálu
- **Výrobní a prostory a zařízení, sklady**
  - třídy čistoty, personální a materiálové propusti
  - kvalifikované zařízení, standardní operační postupy
  - oddělené skladování surovin, meziproductů a výrobků (neanalyzované, propuštěné, nevyhovující)
- **Výrobní činnosti**
  - validované výrobní postupy
  - kritické kroky, kritické parametry, kritické atributy jakosti
- **Kontrolní činnosti**
  - jakostní specifikace surovin, meziproductů, finálních produktů
  - validované analytické postupy (lékopisné, vlastní)
- **Dokumentace výrobních a kontrolních činností**
  - záznam o výrobě šarže (operační list)
  - analytický atest
  - kontrola a potvrzování správnosti záznamů a dat
  - archivace a vyhledatelnost dokumentů



# Stabilita

**Stabilita je schopnost léčivé látky nebo přípravku zachovat si po určitou dobu a za určitých podmínek své jakostní znaky v přípustných mezích**

**Léčivé přípravky i léčivé látky mohou po vyrobení podléhat rozkladným chemickým reakcím, jako je:**

hydrolyza, oxidace, dekarboxylace, fotolýza, epimerizace...

**nežádoucím fyzikálním změnám, jako je:**

rozpadavost tablet, změny disoluce, vznik sraženin v kapalných přípravcích...  
mikrobiální kontaminaci

**Stabilita je důležitým chemickým i fyzikálním parametrem, který určuje:**

dobu použitelnosti léčivého přípravku (maximálně 5 let)

dobu použitelnosti/reanalýzy léčivé látky

**Stabilita závisí na:**

charakteru a kvalitě léčivé látky

typu léčivého přípravku

složení a způsobu výroby léčivého přípravku

přítomnosti nečistot katalyzujících rozklad

druhu primárního obalu

podmínkách skladování

# Zkoušky stability

**Předepsaný způsob zkoušení (SÚKL-Reg83, direktiva 75/318/EEC)**

**Zkoušky provádí výrobce**

- při vývoji postupu výroby léčivé látky i léčivého přípravku
- při změnách postupu výroby
- používané zkušební postupy musí být validované, specifické a stabilitu indikující (musí odhalit a kvantifikovat vznik nečistot)

**Výsledky zkoušek posuzují a kontrolují lékové agentury**

**Druhy zkoušek:**

- **předběžné (orientační) - většinou stresové (provádějí se při vývoji technologie)**
- **řádné: - zrychlené (nutné pro registraci)  
- dlouhodobé (pokračují v průběhu registrace i po ní)**
- **následné (každým rokem u jedné náhodně vybrané šarže, předpoklad prodloužení registrace)**
- **změnové (při předkládání požadavku na povolení změny ve výrobě, která může ovlivnit kvalitu)**

**Vybavení pro zkoušky stability – prostory/boxy s automatickou regulací a registrací teploty a vlhkosti vzduchu**

# Stresové stabilitní zkoušky

**Provádí se při vývoji finální formy léčivého přípravku**

**Posouzení stability za extrémních podmínek**

ke krátkodobému vystavení léčiva extrémním podmínkám může docházet i při přepravě a skladování léčiva u distributora i konečného odběratele

**„Vynucená degradace:“**

**Teplota 10-70°C** (min. o 10°C více než při zrychlených zkouškách, popř. i nízké teploty, střídání tepla a chladu, ~ 2 týdny)

**Relativní vlhkost 60-90%** (vyšší než při zrychlených zkouškách)

**Vliv světla** (osvětlení  $\geq 1,2$  mil. lxh, po dobu  $\geq 48$  h)

**Odolnost vůči hydrolýze** (roztok/suspenze v 0,01-0,1 M minerální kyselině a/nebo hydroxidu, ~ 25 °C,  $\geq 48$  h)

**Odolnost vůči oxidaci** (roztok/suspenze v 0,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  $\geq 48$  h)

**Odolnost vůči působení volných radikálů** (přídavek iniciátorů radikálové polymerace – azo-bis-isobutyronitril, benzoylperoxid apod.)

# Řádné zkoušky stability

3 šarže přípravku vyrobeného optimalizovaným postupem

## Různé požadavky pro různá klimatická pásma

rolišovány 4 zóny:

mírné klima ( $\sim 21^{\circ}\text{C}/45\%$  relativní vlhkosti) – platí pro ČR

podmínky zkoušek: zrychlená:  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}, 70 \pm 5\% \text{RH}$

dlouhodobá:  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}, 60 \pm 5\% \text{RH}$

subtropické a středomořské klima ( $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ )

horké a suché klima ( $30^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH}$ )

horké a vlhké klima ( $30^{\circ}\text{C}/70\% \text{RH}$ )

## Různé požadavky podle typu přípravku (tablety, masti atd.)

masti, aerosoly: teplota  $\leq 35^{\circ}\text{C}$

čípky:  $\leq 30^{\circ}\text{C}$

kapalně přípravky – zkouší se i v obrácených lahvičkách



## Volba podmínek zkoušení závisí na předepsaném skladování:

např. pro skladování v lednici: zrychlená:  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}, 60 \pm 5\% \text{RH}$

dlouhodobá:  $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$



## „Suché“ injekce, koncentráty pro infuze

stabilita po rekonstituci/naředění – žádná změna do 48 h



## Dokumentace:

plán stabilitní studie

primární dokumentace

zpráva o stabilitní studii (komentovaný souhrn výsledků)



# Obaly – vliv na skladovací stabilitu

**Problémy se stabilitou při špatné volbě primárního obalu**

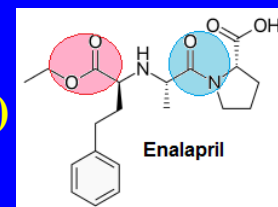
**V Evropě je 85% pevných lékových forem baleno do blistrů**

**Materiál blistrů - nejčastěji PVC – propouští kyslík a vzdušnou vlhkost ⇒ oxidace, hydrolyza ⇒ nedostatečná stabilita**

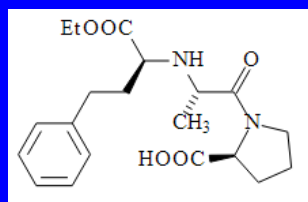
**Hrozí stažení z trhu pro nestabilitu**

**Příklady:**

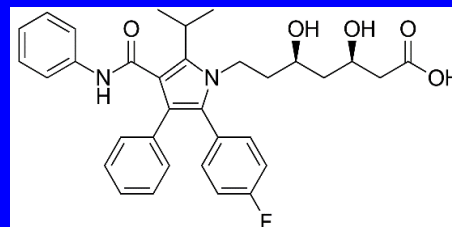
**Enalapril (Lachema)**



**Liptruzet (Merck, 2014) - kombinovaný přípravek (ezetimib + atorvastatin)**



+



**Řešení: změna materiálu blistrů**

**náhrada PVC: polyvinylidendichlorid, hliníková folie („Alu-Alu“), polypropylen**

**Stabilní pevné přípravky mohou být baleny do lahvíček**

**musí být zaručena doba upotřebitelnosti po otevření lahvičky 1 rok**

**Kapalné lékové formy – balení do lahvíček**

**Rizika: vyluhování alkalických látek ze skla – možnost hydrolyzy**

**řešení – potah skla plasty**

**průnik světla – světlocitlivé látky – používání tmavých lahvíček**

**mikrobiální kontaminace – nutnost používání konzervantů**