

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 ab-sorbuje ve střevech po vytvoření komplexu s glykoproteinem nazývaným intrinsic 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.

Excipienty 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 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.

Povolen ale není toxický diethylen glykol, jehož použití v „sulfonamidovém elixíru“ v r. 1937 vedlo k řadě otrav pacientů, což pak bylo podnětem ke vzniku zákonů o léčivech.

Základní složkou **zásypů a pudrů** může být talek, uhličitán vápenatý, uhličitán hořečnatý, koloidní oxid křemičitý (aerosil), kaolin, bílá hlínka, 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 rakovinou tvornou složkou.

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 z 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 směrování 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.

Hotové blistry se pak balí do sekundárních obalů, kterými obvykle jsou potištěné 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.

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

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). 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.

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

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.

Podle výsledků předběžných zkoušek stálosti přípravku 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.

Zkoušky stability