

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 připravovali sami 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 v ideálním případě měl mít takovou formu aby:

- podání léčiva bylo jednoduché a pacienta zatěžovalo co nejméně
- po podání bylo z přípravku uvolněno co největší množství léčivé látky nebo jejího prekurzoru (profarmaka), které 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 projevil 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
- přípravek nebyl kontaminován patogenními mikroorganismy a cizorodými látkami.

Z hlediska místa podání se **parenterální léčiva** dostávají do organismu „mimo střevo“ (*par enteron*), obvykle po překonání kožní bariéry propíchnutím injekční jehlou. **Perorální léčiva** jsou podávána ústy (*per os*) a konečně **topická léčiva** se aplikují na určité místo těla nebo do tělních dutin.

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. liti). Jednorázové injekce se dále dělí podle místa aplikace na nitrožilní (intravenózní), podkožní (subkutánní), nitrosvalové (intramuskulární), méně obvyklé je podání do tepny (intraarteriální), do mozkových plén (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.

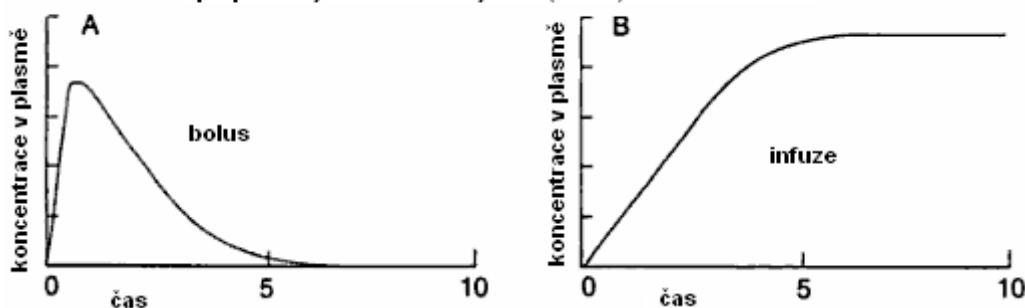
Perorální (gastrointestinální) léčiva jsou tablety a tobolky, popř. roztoky, nebo suspenze prášků apod. podávané ústy (*per os; os, oris* = latinsky ústa). Polykají se a přechází do žaludku a střev, kde se léčivo absorbuje. Tím se odlišují od **orálních přípravků**, které se absorbují již z ústní dutiny 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.

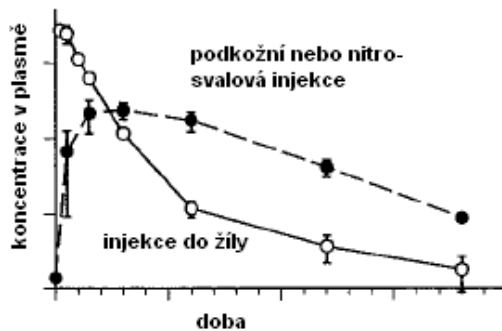
Léčivo se přitom rozptýlí v žilní krvi, kterou srdce napumpuje do plic. Odtud se dostává s okysličenou krví k cílovým orgánům. Pomineme-li určitou eliminaci v plicích, je množství léčiva v cílovém orgánu určeno poměrem množství krve v orgánu k celkovému množství krve. Při podání léčiva naráz v jedné 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

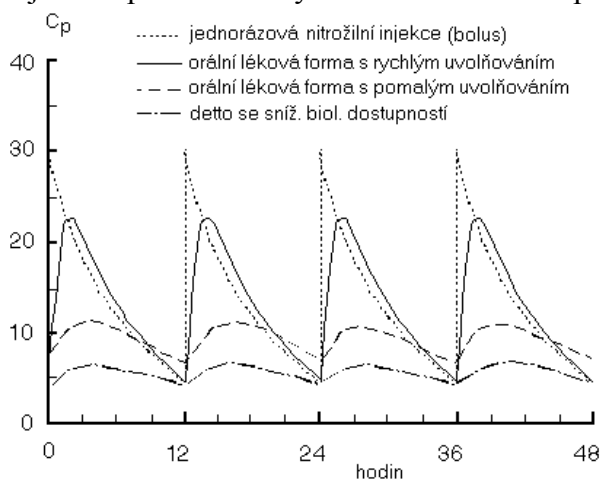


K oddálení nástupu účinku a delšímu udržení terapeutické koncentrace lze také využít i intramuskulární nebo subkutánní podání. Léčivo se přitom dostává do krevního oběhu s určitým zpožděním po podání injekce, a také pomaleji. Jeho koncentrace v plasmě závisí na tom, jak velké množství krve místem aplikace 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 vysoce polární molekulou jsou špatně nebo pomalu absorbována. Některá léčiva se mohou v zaživacím 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 zaživacího traktu (např. „orální insulin“, potahované nanočástice obsahující insulin, v jejichž potahu je vitamin B₁₂, kobalamin, který se absorbuje ve střevech po vytvoření komplexu s glykoproteinem nazývaným intrinsic faktor; specifická léková forma má přitom údajně zajistit až 80% biologickou dostupnost insulinu).

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

Absorpce přes **ústní sliznici** je velmi rychlá. Podání přes ústní sliznice se proto využívá tam, kde je nutný rychlý nástup účinku (např. nitráty podávané pod jazyk při angině pectoris). **Léčiva podávaná ve formě čípků** do konečníku nebo pochvy, kde je hustá síť krevních kapilár, se rovněž mohou vyhnout prvnímu průchodu játry a být tak absorbována přímo do krevního oběhu. Rektální čípky mohou však z konečníku postoupit i do středních částí střevního systému, odkud pak přechází léčivo do žil vedoucích do jater. Účinku „prvního průchodu“ se proto vyhne jen asi 50% léčiva obsaženého v rektálních čípcích. Metabolické degradaci při prvním průchodu játry se vyhýbají i **léčiva podávaná nasálně**, přes nos. Místem absorpce je přitom většinou nosní sliznice, která je poměrně dobře průchodná pro léčiva s menší molekulovou hmotností. Některá léčiva se při nasálním podání aplikují ve formě nosních kapek nebo i vdechovaných prášků (zneužitím tohoto způsobu podání je „šňupání“ kokainu). Léčiva vdechovaná z inhalátorů ve formě velmi jemných aerosolů nebo práškovitých částic mohou pronikat do dýchacího traktu hlouběji. 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, k efektu jaterní eliminace při „prvním průchodu“ u nich nedochází. 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, příslušným technologickým zařízením, dále pak biologickou dostupností léčiv a možnostmi jejího ovlivnění různými přídatnými látkami, kompatibilitou účinných a pomocných látek, stabilitou léčiv a jejím ovlivňováním, fyzikálním a chemickým hodnocením finálních léčivých přípravků a v neposlední řadě balením a skladováním léčiv ve vztahu k jejich použití a stabilitě.

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 biologickou dostupnost a dobu trvání účinku a případně i smyslové vjemy spojené s podáním (např. maskovat hořkou chuť léčivé látky). Přitom samy nesmí mít v množství, v němž jsou v přípravcích použity, žádné terapeutické ani jiné výrazné biologické účinky.

Kromě excipientů se mohou při výrobě léčivých přípravků používat další „**technické**“ **pomocné látky**, např. rozpouštědla, které 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 destilací „čištěné“ nezávadné pitné vody, která je nejprve zbavena pevných částic a mikroorganismů mikrofiltrací, absorpcí na uhlí organických látek včetně pyrogenů (horečku způsobujících látek z bakteriálních stěn), pak je demineralizována nejprve na iontoměničích a nakonec reverzní osmózou (protlačováním membránami s póry, které propustí jen molekuly vody, ne však již rozpuštěné soli a jiné látky). Přečlovávána musí být buď při 5°C nebo 60-90°C, aby se zabránilo její mikrobiální kontaminaci. V rozvodech musí cirkulovat, protože za statických podmínek by mohla být kontaminována mikroorganismy nebo pyrogeny. Pro přípravu nesterilních lékových forem stačí „voda čištěná“ absorpcí 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)** obvykle tvoří rostlinné oleje i další lipoidní kapalně látky, jako je parafinový olej, silikony, polosyntetické i syntetické oleje na bázi esterů mastných kyselin, často ve směsi s polotuhými nebo tuhými tuky (vazelína, parafin, sádlo a jiné živočišné tuky, hydrogenované oleje a vosky). V dermatologii se kromě lipofilních přípravků používají i **hydrofilní masti a gely**, jejichž základem může být škrobový hydrogel (škrobový maz dispergovaný v glycerolu), zesítěné 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 lipoidní složce) nebo „olej ve vodě“. Základ léčebných i kosmetických krémů obvykle tvoří kyselina stearová, stearylalkohol, cetylalkohol nebo estery kyseliny myristové, palmitové a stearové s vyššími alkoholy.

Konstitutivní složkou rektálních **čípků** bývalo kakaové máslo, které taje při teplotách blízkých teplotě těla. V současné době je nahradily „neutrální tuky“, syntetické nebo polosyntetické triglyceridy s podobným bodem tuhnutí. Při přípravě vaginálních čípků se jako základ používají polyethylenglykoly (nazývané makrogoly).

Základní složkou **zásypů** může být talek, uhličitán vápenatý, uhličitán hořečnatý, koloidní oxid křemičitý (aerosil), kaolin, bílá hlínka, bentonit, oxid titaničitý, škroby, mikrokrytalická celuloza a laktosa

- ◆ **Stabilizující látky** mohou mít jak chemický, tak i fyzikální stabilizující účinek. Chemické stabilizátory se používají k ochraně chemicky nestálé účinné látky před oxidací, katalytickým rozkladem a mikrobiální kontaminací. Ke stabilizaci fyzikálního (disperzního) stavu lékových forem se používají především povrchově aktivní látky a látky zvyšující viskozitu.

Antioxidanty chrání citlivé léčivé látky, popř. i vehikulum, v němž je léčivá látka obsažena, před účinkem kyslíkatých radikálů. Používají se v těch případech, kdy nelze škodlivý vliv kyslíku vyloučit inertizací prostředí (náhradou vzduchu v lahvičce s injekcí dusíkem, argonem nebo oxidem uhličitým), popř. zamezením přístupu světla, které vznik kyslíkatých radikálů podporuje. Ve vodném prostředí slouží jako antioxidanty např. kyselina askorbová, cystein a siričitany, v tukovém prostředí mastíových základů tokoferoly (vitamin E a jeho analogy), estery vyšších mastných kyselin s kyselinou askorbovou, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen a propylester kyseliny gallové.

Oxidativní rozklad katalyzují ionty některých kovů, zejména železa. Účinek antioxidantů proto mohou doplňovat přísady látek, které s kovovými ionty **vytváří pevné cheláty**, 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).

Parenterální přípravky musí být sterilní, tj. zcela prosté mikroorganismů. Oční, nosní, ušní a vaginální přípravky smí obsahovat max. 100 mikrobiálních buněk na 1 g (1 ml). Ostatní přípravky mohou obsahovat mikroorganismů více, nesmí však mezi nimi být žádný patogenní druh. K zábraně mikrobiální kontaminace se používají **konzervační látky** (preservatives). Jde o látky fenolického charakteru, jako jsou methyl- nebo propylparabeny (estery p-hydroxybenzoové kyseliny), thymol, fenol a krezoly; kyseliny sorbová a benzoová; alkoholy (chlorbutanol, benzylalkohol, fenylethylalkohol); kvarterní amoniové soli, jako je benzalkonium chlorid, cetylpyridinium chlorid, 1-[(ethoxykarbonyl)-pentadecyl]trimethylamonium bromid (= Septonex), poly(dimethylpropyl ammonium bromid) (= Polyquat), dále biguanidy (chlorhexidin, alexidin) a bromované nitrosloucheniny (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, smáčedla 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 dioktylsulfonjantarové 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, „poly-sorbáty“ = 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% vztaheno 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 dvojrstvami. 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 cukernými jednotkami připravovaný enzymaticky ze škrobu a jeho methyl-, hydroxypropyl- nebo sulfobutylderiváty. Cyklodextrin β 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 rozpustného polymerní komponenty, ale i ze suspenze nerozpustného inertního 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 karboxymethylcelulosa, 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 **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 **přidávky 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 tabletované 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 tvořená dobře „tekoucími“ sférickými aglomeráty krystalických i amorfních částic), jiné cukry (mannitol, sacharosa a její směsi s invertním cukrem nebo modifikovanými dextransy – hlavně ve „žvýkacích“ tabletách), mikrokrytalická celuloza, 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 směsi do tablet se používají suchá pojiva, která současně slouží jako plniva. Připravuje-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 zaživacím 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 dezintegrace 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 celuloza 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 rozvolňovacím účinku mohou podílet oba mechanismy (škroby modifikované esterifikací kyselinou glykolovou). V šumivých tabletách se jako rozvolňovadla používají směsi kyseliny vinné nebo citronové a hydrogenuhličitanu 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 tabletované směsi. Zamezují tím vytváření prázdných míst („mostů“) v násypkách tabletovacích lisů i lisovacích matricích a tím zajišťují větší hmotnostní i obsahovou rovnoměrnost tablet. Jako kluzné látky se používají zejména škrob, talek (mastek), 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, jinak se používá spíše v uzávěrech tub (např. se šumivými tabletami).

Je-li kapalná složka těkavá (jako např. nitroglycerin), pak lze omezit její ztráty odpařováním **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 zaživacím 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 celuloza).

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 hydroxypropylcelulosy) 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** s liposomy nebo se syntetickým hydrofilním nebo i přírodním polymerem (vhodná bílkovina), na něž je léčivo navázáno. Nanočástice zlata přeměňují infračervené záření na teplo, kterým se pak léčivo uvolní až v nemocné tkáni

◆ **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 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“ přísadami 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 plynným ethylenoxidem), ultrafialovým nebo ionizujícím zářením, zejména však **mikrofiltrací**. Při výrobě injekcí se nejčastěji používá sterilizační filtrace roztoků přes mikrofiltry o velikosti pórů 0,2 μm (zachycují bakterie), popř. 0,07 – 0,12 μm (zachycují i viry).

Odstranění pyrogenů (endotoxinů) je obtížnější než sterilizace. Z obalů, pomůcek a nástrojů lze pyrogenní látky odstranit působením suchého tepla, přitom je však třeba vyhřívat předměty až na 250°C. Z vody se odstraní pyrogeny adsorpcí na aktivním uhlí, reverzní osmózou 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. pro reverzní osmózu), těmi ale neprochází ani léčiva. Nejlépe lze pyrogenní liposacharidy odstraňovat z roztoků léčiv sorpcí na aktivním uhlí nebo jiných filtračních 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 prostorech“, tj. v prostředí prakticky zbaveném pevných částic a mikroorganismů. Aseptičnost prostředí je udržována účinnou vzduchotechnikou (sterilní filtrace vzduchu, mírný přetlak a častá výměna filtrovaného vzduchu, specifické vzduchotechnické řešení vstupů personálu a materiálu) 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 rozpustí v menším množství rozpouštědla (vody pro injekce apod.), které může obsahovat solubilizátory, přidají se další pomocné látky (stabilizátory, konzervační přísady apod.), po rozpuštění se upraví pH, doplní objem na předepsanou hodnotu a roztok se zfiltruje přes membránový filtr nebo soustavu filtrů o různé porozitě. Tím se získá sterilní roztok, který se plnicím zařízením asepticky rozplňuje do čistých sterilních a apyrogenních lahvíček z bílého nebo tmavého skla. Lahvičky se zazátkují 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 zatavovány. 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 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 lahvíček, na něž se nasadí speciální lyofilizační zátky. Ty mají ve spodní části vybrání, které dovoluje obsah lahvíčky s nedotlačenou zátkou evakuovat. Pak se roztok v lahvíčkách zmrazí ochlazením na –35 až –45°C a prostor s lahvíčkami se evakuuje. Ve vysokém vakuu led vysublimesuje.



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 vysublímování 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 („zapertlují“), opatří štítky a vloží spolu s vyčištěnými 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, je postup vhodný jen pro tepelně 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. připravuje 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 ethanolem, vodou nebo vodným ethanolem a případným zahuštěním. Extrakty mohou být také odpařeny do sucha nebo vysušeny na rozprašovací sušárně. Takto zpracované se pak používají jako stabilní polotovary 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 („nemocí 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. Novým materiálem jsou „vegetariánské“ tobolky z hydroxypropylmethylcelulosového gelu (hypromelosa) nebo polysacharidu pullulanu tvořeného propojenými maltotriosovými jednotkami. Pro menší obsah vody jsou výhodné pro hygroskopické látky

Po polknutí tobolky v žaludku nabobtnají, změknou a léčivá látka se z nich uvolní. Působením formaldehydu lze želatinu vytvrdit tak, že odolá působení žaludeční šťávy. Z tvrdé 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 tvrdě ztuhlá tobolka to vždy nespĺňovala. Tvrdění 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, který může být upraven rozemletím na vhodnou velikost a/nebo smísen s plnivem. Rozemleté částice mají lepší tokové vlastnosti, takže se plní do tobolek snáze než některé formy krystalků látky. 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 spodní části se tobolka uzavře nasazením horní části, kloboučku.

Plnění tobolek je v současnosti plně automatizováno.

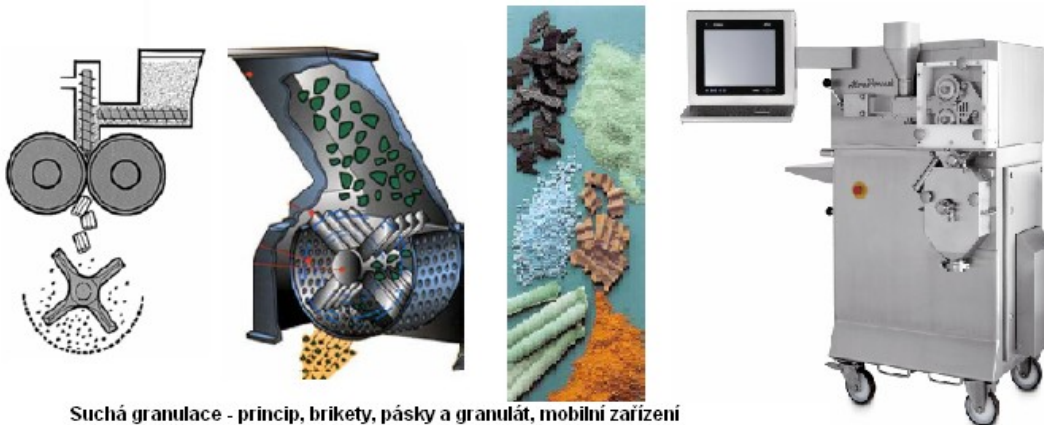
Plnicí zařízení nejprve usadí prázdné tobolky ve vertikální poloze, zvedne klobouček a spodní část zaplní určeným množstvím prášku nebo granulátu s léčivem. Pak stroj tobolku uzavře kloboučkem, zajistí proti otevření a vytlačí z lůžka. Zábranou proti samovolnému otevření je nejčastěji opatření tobolky „páskem“ (banding), tj. nanesením horkého roztoku želatiny na rotující kapsli. Přitom se mezi kloboučkem a tělem tobolky vytvoří želatinový uzavírací proužek. Jinou možností je „zapečetění“ (sealing), tj. zvlhčení styčné plochy spodní části a víčka ethanolem a vysušení. Některé tobolky se uzavírají pouze zatlačením kloboučku, který má po celém obvodu dovnitř vypouklý vrub, do spodní části, která je opatřena vybráním, do něhož vrub kloboučku zapadne. Hotové naplněné tobolky mohou být potíštěny. Moderní automatické kapslovačí zařízení dokáže naplnit a uzavřít až statisíce tobolek za hodinu.



Příklad zařízení pro plnění a uzavírání tobolek

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

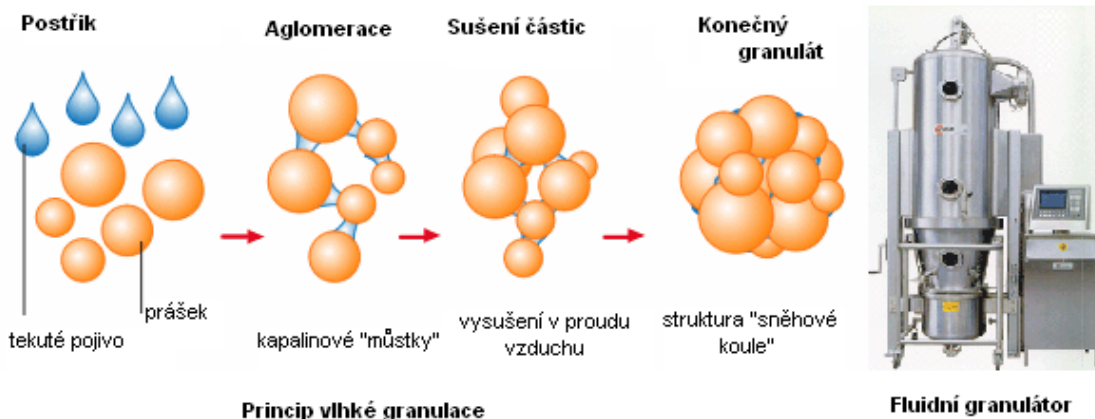
Při **suché granulaci** se léčivá látka smísí s pomocnými látkami a směs se slisuje do velkých tablet („briket“) nebo ve válcových kompaktoch (roller compactor) stlačí do plochých pásek. Brikety nebo pásky se pak rozmělní na částice vhodné velikosti. Suchá granulace je technologicky jednodušší, je vhodná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



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

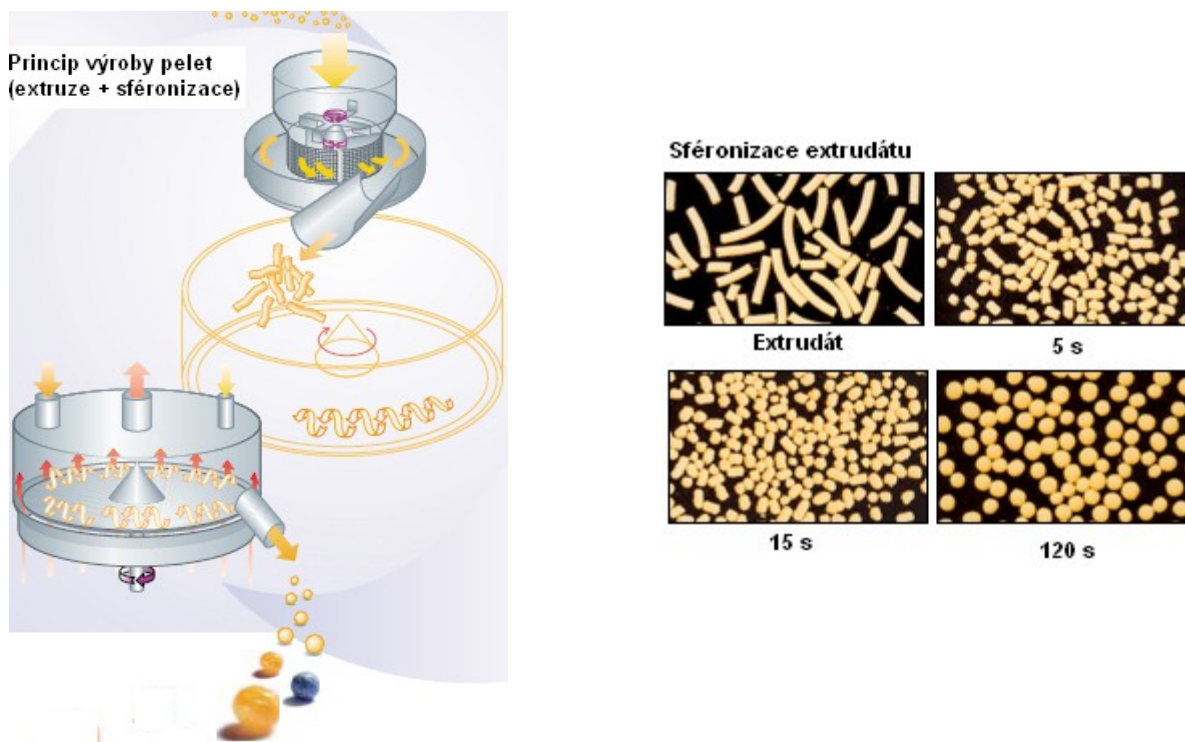
Při **vlhké granulaci** se k práškovité směsi léčivých látek přidává „vlhčivo“. Tím může být voda nebo vodné roztoky, ale i organická rozpouštědla, jako je ethanol (v tomto případě musí být granulární zařízení v nevybušném provedení). Po rozmíchání se ze zvlhčené hmoty připraví protlačením přes síto nebo štěrbinu 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 směs léčiva s pomocnými látkami důkladně promíchá v proudu studeného vzduchu vháněného do granulátoru. Po promíchání se na vznášející se částice nastříkne 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 kulovitého tvaru.

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



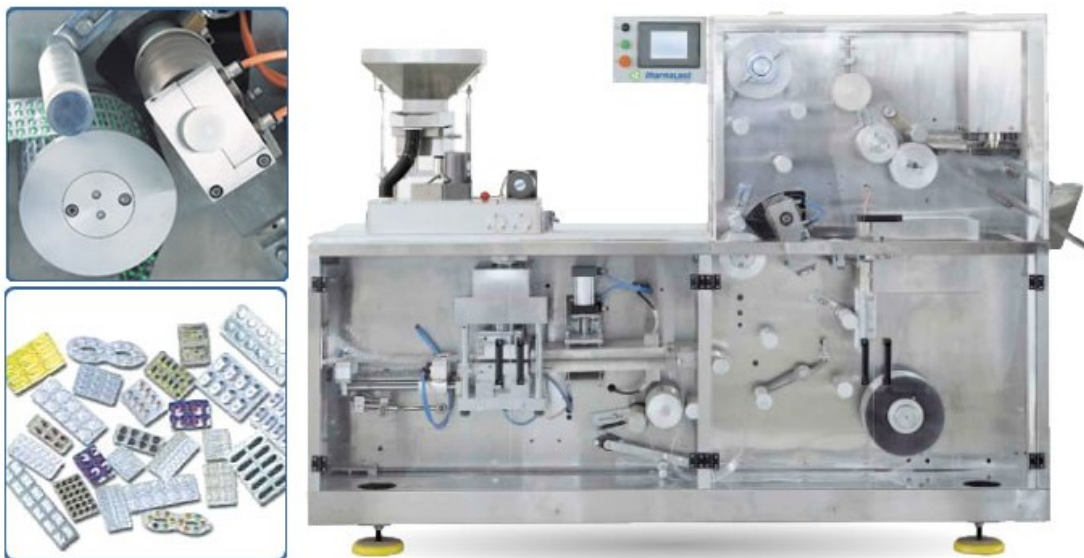
Vedle tvrdých tobolek se používají i **měkké želatinové tobolky**. Plní se do nich kapalně přípravky.

Měkké želatinové tobolky se mohou používat pouze pro kapalně 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 lahviček, 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 vícevrstevných 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 potištěna. Tlakem a zahřátím se obě folie pevně spojí. Hotové blistry se pak balí do sekundárních obalů, kterými obvykle jsou potištěné kartonové krabičky. Do krabiček se nakonec vloží příbalový leták.

Oproti lahvičkám používaným pro balení tobolek a tablet hlavně v USA mají blistry výhodu v delší stabilitě léčivých přípravků (léčiva balená do lahviček se musí spotřebovat do jednoho roku po otevření lahvičky, někdy však pouze během jednoho měsíce).



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. Vyrábí se buď **přímým lisováním** směsi léčiva s pomocnými látkami nebo **lisováním granulátu** připraveného suchou nebo mokrou granulací.

Předchůdcem tablet byly **pilulky**, které se připravovaly ručně rozmícháním zvlhčené směsi léčiva s plnivou a dalšími pomocnými látkami, vyválením, rozřezáním válečkou na kousky, zakulacením a vysušením, popř. dražováním cukerným roztokem. Jiné typy se vyráběly i odléváním nebo odkapáváním taveniny do chladicí kapaliny.

Nejjednodušším a tedy i nejlevnějším postupem výroby tablet je **přímé lisování** práškové směsi léčiva s pomocnými látkami.

Léčivá látka není přitom vystavena působení vlhkosti ani vyšších teplot při sušení. Obsah rozkladných produktů je proto nižší, stabilita léčiva vyšší. Uvolňování léčiva z tablety (disoluce) je jednostupňové, tableta se přímo rozpadá na primární částice léčivé látky. Přímé lisování však nelze použít pro všechna léčiva. Prášková směs, zejména pokud v ní převažuje účinná látka, bývá špatně lisovatelná, popř. může mít špatné tokové vlastnosti. Na závadu může být i elektrostatický náboj částic. Raznice (matrice) tabletovacího lisu nemusí být práškovou směsí rovnoměrně zaplněny a výsledkem pak jsou nepřijatelně velké rozdíly v hmotnosti tablet. Jindy mohou velké rozdíly v sypané hmotnosti složek způsobit, že jejich směs není homogenní. V takovém případě nadměrně kolísá obsah účinné látky v tabletě.

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

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

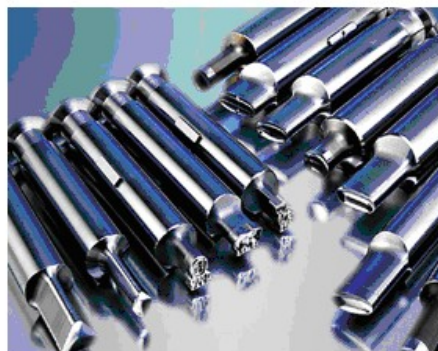
Tablety se lisují v excentrických výstředníkových nebo rotorových (rotačních) lisech s jednou nebo více raznicemi (matricemi). Raznice jsou opatřeny horním a dolním razídlkem (razníky, trny) z vysoce kvalitní nerezové oceli, která může být potažena vrstvičkou polymeru s antiadhesivními vlastnostmi (silikony, 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.

Výlisky z tabletovacího lisu se někdy používají přímo jako takové, jindy slouží jako polotovar (jádro) k přípravě **potahovaných tablet (obduket)**.

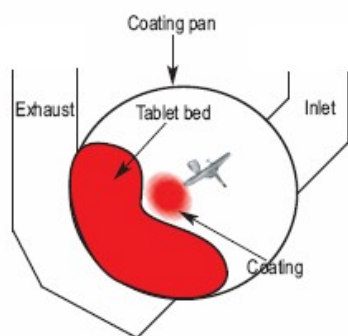


Tabletovací lis



Příklady horních a dolních razidel

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.

Technologií pro 21. století má být trojrozměrný tisk tablet. Ten je intenzivně zkoušen, informace o požadavcích na složení k tisku vhodných směsí léčivé látky a excipientů ale zatím jsou jen omezené. První tablety tištěné 3D tiskárnou – přípravek Spritam (levetiracetam) pro léčbu epilepsie – ale už byly povoleny FDA v USA, a to v polovině roku 2015.

Topické léčivé přípravky jsou v převážné míře určeny pro neinvazivní 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 přípravků. Vyrábí se rozpuštěním, suspenzováním 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 různě koncentrovaný vodný ethanol, popř. více-sytné 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 kapalný 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 nerozpustí, připraví se jeho jemná disperze v koloidním mlýnu, štěrbínovém 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 nejvyšše tající 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 přidají 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 kapalné 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 lepidivé vrstvy přes kůži, u novějších typů rychlostí difuze léčiva z matrice, v níž je léčivo dispergováno, nebo difuze roztoku z „rezervoáru“ přes polopropustnou polymerní membránu. Tak např. nitroglycerin aplikovaný pod jazyk, začne při srdečním záchvatu velmi rychle účinkovat, působí však jen krátce. Při použití nitroglycerinové masti trvá účinek 4-8 hodin, nitroglycerinové náplasti zajišťují profylaktické působení nitroglycerinu po 24 hodin. V nejjednodušších náplastech je léčivo dispergované přímo v adhesivní složce náplasti nanesené na vnější krycí folii. Nové typy léčivých náplastí představují už poměrně sofistikovaný systém podávání léčiva. U těchto typů ale nelze regulovat dávku velikostí náplasti - nedají se 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 lepidivá 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 **mikrojehličkami** pro subkutánní podávání léčiv. Jedním typem je soubor desítek nerezových mikrojehel, které mohou proniknout v pokožce do hloubky asi 600 µm. Jiný typ tvoří na kůži nalepovaná plastová destička se sérií dutých mikrotrhů připojených k zásobníku léčiva. Po odtržení krycí fólie na vnější straně náplasti se roztok léčiva ze zásobníku vtlačí pod kůži. Náplasti s mikrojehličkami jsou zkoušeny např. pro podávání insulinu. K podkožní aplikaci vakcín se údajně zkouší i určitá modifikace tetovacího zařízení.

Čípky mohou představovat výhodnou alternativu injekčního nebo i perorálního podání.

Vyrábějí se lisováním nebo odléváním. Při výrobě lisovaných čípků se směs léčiva a práškového základu granuluje, popř. se léčivo přidává ke granulovanému základu a granulát se pak lisuje podobně jako tablety. Protože základ čípku bývá tukový, používá se zařízení, v němž je možné provádět granulaci a lisování za chladu. Při odlévání čípků se léčivo rozpustí nebo suspenduje v roztaveném základu (obvykle při cca 45°C) a tavenina se nalévá do forem. Hotové čípky se pak balí do blistrů. Moderní zařízení pracuje kontinuálně a čípky se odlévají přímo do primárních obalů (blistrů). Nejprve se ze dvou laminovaných hliníkových folií vytvoří vytvarováním za studena forma. Vytvarované folie se svaří tak, aby mezi nimi zůstaly plnicí otvory. Po naplnění roztavenou čípkovou směsí se plnicí otvory zavaří, odřízne se pruh s požadovaným počtem čípků, vytlačí číslo šarže a v chladicím tunelu se zablistrované čípky nechají zchladnout.

Aerosolové přípravky jsou tvořeny roztokem nebo jemnou disperzí účinné látky, která je plněna pod tlakem do nádobek s rozprašovačem a ventilkem vyrobených z vhodného plastu nebo hliníku potaženého ochranným filmem. Po stisknutí ventilku se tlakem hnacího plynu kapalina rozpráší 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, nižší alkoholy nebo octan ethylnatý a jejich směsi. Nádobky se plní nalitím přípravku. Po nasazení uzávěru s ventilkem a zapertlování 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 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 (např. polylaktidy nebo polyglykolidy), 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 obsahující léčivo ve speciálním biodegradabilním základu, který je při cca 45°C kapalný, ale při teplotě těla polotuhý nebo tuhý.

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

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

Vývoj léčivých přípravků

Vývojem léčivého přípravku, tj. lékové formy účinné látky, se zabývají farmaceutičtí technologové. Vývoj začíná **preformulačními studii**, při nichž se vybírají pomocné látky vhodné pro výrobu a použití léčivého přípravku. Přitom se studuje **snášlivost** (kompatibilita) léčivé látky s různými pomocnými farmaceutickými látkami běžně používanými ve vyvíjené lékové formě.

Při preformulačních studiích zaměřených na vývoj **pevných lékových forem** se připraví směsi léčivé látky s řadou různých excipientů (např. steraran hořečnatý nebo vápenatý, kyselina stearová, talek, laktosa, hydratovaný a bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, kukuřičný škrob, mannitol apod.), a to jak za sucha, tak i v přítomnosti vlhkosti. Tyto směsi se zahřívají na vyšší teplotu (55°C resp. 40°C) po dobu 2 týdnů a pak se zjišťuje, zda nedošlo ke spečení, roztavení nebo zbarvení směsi, vzniku zápachu, poklesu obsahu účinné látky a nárůstu množství nečistot. U **kapalných lékových forem** se vedle zkoušek kompatibility s běžnými složkami injekcí (voda, alkoholy, cukry, soli) zjišťuje stabilita účinné látky v závislosti na pH a na přítomnosti těžkých kovů (s přidáním i bez 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 možnost sterilizace teplem. 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 masťovými základy, polymery, tenzidy, konzervačními a dalšími látkami.

Zjištění inkompatibility se vývojový pracovník snaží eliminovat použitím jiných excipientů, úpravou pH, změnou koncentrace účinné látky nebo množství excipientů apod., v krajním případě změnou lékové formy (např. náhradou kapalné injekce za lyofilizát). Na základě preformulačních studií se pak navrhnou potenciálně vhodné a **cizími patenty nechráněné formulace** léčivého přípravku a procesy jejich výroby. Ty se odzkouší a u vyrobených přípravků se zjišťuje, zda mají požadované vlastnosti.

Jakmile jsou vybrány kompatibilní pomocné látky a navržena formulace přípravku, pokračuje vývoj optimalizací složení a parametrů procesu výroby. Tak např. u kapalných injekcí se optimalizuje složení roztoku léčivé látky, pH, přidavky stabilizujících látek apod., u tablet poměr plniva, pojiva, rozvolňovačů a kluzných látek, střední velikost částic a distribuce velikosti částic, popř. polymorfni 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 (chut', vůně) a jejich změny s časem (vznik zbarvení, zákalu nebo vylučování pevného podílu u kapalných přípravků), hmotnostní rovnoměrnost (tj. odchylky v hmotnosti jednotlivých tablet, tobolek, náplní lahviček, tub apod.), obsahová rovnoměrnost (odchylky v obsahu účinné látky v přípravku), pevnost a ořet tablet, rozpadavost (rychlost rozpadu tablety za definovaných podmínek), disoluce (rychlost rozpouštění léčiva z tablet a tobolek za definovaných podmínek – např. při 37°C a stanoveném počtu otáček určitého typu míchadla v nádobce předepsaného tvaru v umělé žaludeční nebo střevní šťávě).

Při **optimalizaci složení a způsobu výroby léčivého přípravku** se může postupovat podobně jako při optimalizaci postupu syntézy léčivé látky.

Optimalizace začíná provedením faktorových experimentů. Pak se hodnoty nejdůležitějších parametrů doladují s využitím optimalizačních postupů, např. simplexové optimalizace (viz Farm 05).

Složení a způsob výroby je přitom třeba optimalizovat nejen z hlediska dosažení požadovaných parametrů u **právě vyrobeného přípravku**, ale i z hlediska jeho **dlouhodobé chemické, fyzikální a biologické stability a také patentového právního stavu**. Cílem optimalizace je vyvinout takové složení a způsob výroby zaručující, že bude reprodukovatelně vyráběn vysoce kvalitní přípravek, který bude za předepsaných podmínek skladování dlouhodobě stabilní.

Aby bylo možné co nejrychleji dospět k výběru optimálního složení a způsobu výroby přípravku, zkouší se stabilita přípravku za **stresových podmínek**, tj. za zvýšené teploty a vlhkosti vzduchu. Za přiměřeně dlouhou dobu skladování se považují dva roky za běžných okolních podmínek. Při zvýšení teploty o 10°C se rychlost chemických reakcí zvýší přibližně dvakrát. Má-li být přípravek skladovaný při 20-23°C použitelný po dobu dvou let, pak by např. při 60° měl obsah účinné látky i nečistot být v povoleném rozmezí po dobu nejméně 6 týdnů.

Interval zkoušek nelze však vždy zkrátit tím, že se zvýší teplota: u mastí a aerosolů by teplota při zkouškách stability neměla překročit 35°C a u čípků 30°C.

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, ořetu, disolučního profilu apod. Totéž platí o biologické stabilitě, tj. zabránění mikrobiální kontaminace. Při sledování fyzikální nebo biologické stability je však často třeba dlouhodobou zátěž přípravku modelovat jinak než zvýšením teploty (např. vložením tablet do rotujícího bubnu apod.). Při všech stresových zkouškách je třeba si uvědomit, že jde jen o **orientační zkoušky** důležité pro vývoj přípravku.

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

Správná výrobní praxe

Správná výrobní praxe (SVP; Good Manufacturing Practice, GMP) představuje zásady, které musí dodržovat každý výrobce léčivých látek a léčivých přípravků. Smyslem SVP je ochrana pacientů před riziky, které by pro ně představovala léčiva s nevyhovující kvalitou nebo nevhodná pro předpokládané použití. Jde o zásady, které se prakticky ve stejné podobě uplatňují v celé Evropě i ve vyspělých mimoevropských zemích. V ČR vychází zásady SVP ze zákona o léčivech. Jejich (zatím) aktuální verzi uvádí verze 3 pokynů SÚKL VYR-32, novelizovaná vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství (protože nejde jen o humánní, ale i o veterinární léčiva) č. 411/2004 Sb., která je českou verzí pravidelně aktualizované Směrnice Evropské komise č. 2003/94/ES o správné výrobní praxi. Americkým předpisem je Kodex federálních předpisů CRF 21 (Code of Federal Regulation Title 21), část 820 Řízení systému jakosti.

Zásady SVP byly nejprve formulovány a uplatňovány ve Spojených státech jako reakce FDA na tragické případy zapříčiněné nekvalitou některých léčiv. Cílem zásad je zajistit, aby léčiva byla kvalitní a bezpečná, tj. že lze reprodukovatelně vyrábět schváleným postupem za schválených podmínek ve schválených prostorách a aby veškeré činnosti při výrobě byly řádně dokumentovány. Zásady SVP se týkají zejména výroby léčivých přípravků, ve značné míře se však uplatňují i při výrobě léčivých látek, zejména finálních stupňů jejich výroby. V neposlední řadě specifikují náležitosti, které jsou součástí žádostí o povolení výroby léčiv a o povolení změn při výrobě nebo kontrole.

Někdy se hovoří o zásadách **soudobé SVP** (current GMP, c-GMP), čímž se zdůrazňuje nutnost pravidelně přezkoumávat podmínky výroby léčiv a aktualizovat je s ohledem na technický pokrok a zvyšující se požadavky na kvalitu a bezpečnost formulované v pravidelně novelizovaných směrnících a pokynech.

Kontroly dodržování zásad SVP provádí při pravidelných inspekcích u výrobců pověřené státní instituce. V ČR to je Státní úřad pro kontrolu léčiv, SÚKL. Pokud chce český výrobce dodávat léčiva na zahraniční trhy, musí počítat i s kontrolou cizích lékových agentur, jako je EMA pro státy EU nebo FDA pro USA.

Každý výrobce musí zajistit, že veškeré činnosti při výrobě léčiv jsou prováděny podle zásad SVP a v souladu s údaji ve schválené žádosti o registraci.

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

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

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

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

Výrobní prostory a zařízení musí být navrženy a konstruovány tak, aby bylo minimalizováno riziko křížové kontaminace a záměny resp. i jiných chyb, umožněno účinné čištění a údržba. Výrobní prostory a zařízení musí být kvalifikovány, tj. musí být dokumentovaně ověřeno, že jsou vhodné pro daný účel.

Nejpřísnější jsou předpisy pro výrobu parenterálních přípravků, které není možné podrobit finální sterilizaci 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 ilustraci lze uvést, že v 1 m³ vzduchu v prostorách třídy A smí být za provozu i za klidu pouze 3520 částic větších než 0,5 μm a 20 částic větších 5 μm, v třídě C to může být za klidu 352000 částic $\geq 0,5 \mu\text{m}$ a 2900 $\geq 5 \mu\text{m}$, za provozu to může být 10x více.

Podle direktivy EU je výroba každé šarže kontrolována **kvalifikovanou osobou**, která má několikileté zkušenosti z farmaceutické výroby a po provedené kontrole svým prohlášením stvrzuje, že výroba proběhla za podmínek správné výrobní praxe. Bez vyjádření kvalifikované osoby 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, organizaci a četnost vnitřních (pravidelně každý rok) i externích inspekcí a kontrol (u výrobců léčivých látek provádí SÚKL pravidelnou kontrolu jednou za 3 roky), přezkoumávání nevyhovujících šarží a příčin jejich špatné jakosti, činnostmi při reklamacích a stažení 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 těchto zásad 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 vždy dodržovány podmínky 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 prostorech 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.

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