Farmacie 1-10 8.3.2010 14:35 Str. 34
proLékaře.cz | 15.8.2025

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

Pracovní den sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP Pokroky v lékových formách
Praha, 19. ledna 2009

Pracovní den se pořádal v přednáškovém sále Lékařského domu v Praze. Příspěvky s aktuální problematikou prezentovalo sedm zástupců několika autorských kolektivů z akademických pracovišť (Farmaceutická fakulta VFU Brno, Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové, Farmaceutická fakulta UK Bratislava, VŠCHT Praha) a Masarykova onkologického ústavu v Brně. Přednášky byly zaměřeny převážně na pevné lékové formy a biologickou dostupnost léčiv z nich.

Konferenci zahájila předsedkyně sekce doc. M. Rabišková, seznámila účastníky s rozvrhem a doporučila letošní mezinárodní kongresy v oboru. Vedoucí redaktor časopisu Česká a slovenská farmacie doc. P. Komárek zdůraznil nová pravidla pro autory článků časopisu týkající se zejména rozšířených citací literárních zdrojů. S prvním odborným příspěvkem vystoupil doc. M. Řehula z Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Přednáška se zabývala charakterem vazeb vznikajících při tabletování, metodami měření elasticity a jejím vlivem na pevnost výlisků. Prezentace doc. P. Zámostného z Ústavu organické technologie VŠCHT v Praze se věnovala problematice segregace částic při výrobě pevných lékových forem a jejímu testování. Přednáška o vývoji lékové formy pro nové léčivo od nové účinné látky až po registraci léčivého přípravku PharmDr. A. France z brněnské Farmaceutické fakulty uzavřela dopolední část pracovního dne. Zajímavým příspěvkem byly některé nové aspekty v přípravě, stabilitě a podávání totální parenterální výživy u dětí z bratislavské Farmaceutické fakulty prezentovaný PharmDr. A. Liščákovou. Možnosti ovlivnění biologické dostupnosti léčivých látek přednesla za brněnský kolektiv Mgr. L. Okáčová. S novými komplexy platiny v protinádorové terapii, jejich vlastnostmi, výhodami a limity seznámil posluchače Mgr. A. Kroutil z Ústavu chemických léčiv FaF VFU Brno. Technologické řešení výroby obsahově stejnoměrných pevných lékových forem s nízkými dávkami léčiv uvedl ve svém příspěvku Mgr. R. Goněc z Masarykova onkologického ústavu v Brně.

Pracovního dne se zúčastnilo přibližně 60 odborníků z veřejných a nemocničních lékáren, Státního ústavu pro kontrolu léčiv, farmaceutického průmyslu a univerzitních pracovišť.

Pracovní den Sekce technologie léků proběhl za podpory společnosti ZENTIVA, které patří naše poděkování.

M. Rabišková a K. Dvořáčková

VÝZNAM VISKOELASTICITY PŘI FORMOVÁNÍ TABLET

ŘEHULA M.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové
e-mail: milan.rehula@faf.cuni.cz.

Pro matematické hodnocení průběhu lisovacího procesu se používají dvě základní skupiny metod.

První skupina metod charakterizuje lisovací proces parametry rovnic, které vyjadřují závislost změny výšky, objemu nebo hustoty tablety na lisovacím tlaku. Vypočtené parametry vyjadřují pouze rychlostní konstanty redukčního děje.

Pro charakterizaci lisovacího procesu jsou mnohem závažnější parametry druhé skupiny metod. Tyto metody charakterizují lisovací proces viskoelastickými parametry.

U této skupiny metod se uplatňují čtyři skupiny metod podle toho, kterou fázi lisovacího procesu charakterizují, tj. fázi vlastního lisování, mezifázi, fázi relaxace tablety nebo fázi po vylisování tablety.

První skupina metod hodnotí fázi lisování, mezifázi a fázi relaxace tablety. Hodnotí se záznam síla – dráha. Ze záznamu se vypočítá plastická energie E_2 a elastická energie E_3.

Druhá skupina metod vychází pouze z fáze relaxace tablety. Při této metodě se porovnává objem lisované tablety při maximálním použitém lisovacím tlaku a objem relaxované tablety po určité době po dolisování.

Třetí skupina metod hodnotí mezifázi mezi fázi lisování a fázi relaxace tablety. Při metodě Creep test se lisuje tableta do požadovaného lisovacího tlaku. Poté se po určitou dobu udržuje mezi trny konstantní lisovací tlak a měří se změna dráhy trnu. Získá se tak závislost dráhy pohybu trhu na čase. Z této závislosti se vypočítají parametry plasticity P_1 a P_2 a parametry elasticity E_1, E_2 a E_3. Při metodě Stress relaxation se postupuje podobně jako u metody Creep test. Rozdíl je pouze v tom, že po dosažení požadovaného lisovacího tlaku se po určitou dobu udržuje konstantní vzdálenost mezi trny a měří se pokles lisovacího tlaku. Získá se závislost poklesu lisovacího tlaku na čase. Tato křivka se hodnotí jedno nebo trojpa-

Farmacie 1-10 8.3.2010 14:35 Str. 35
proLékaře.cz | 15.8.2025

rametrickou rovnicí. Získané základní nebo odvozené parametry hodnotí viskoelasticitu tabletovaných soustav.

Čtvrtá skupina metod hodnotí fázi po vylisování tablety. Hodnoty destrukční energie charakterizují plastickou energii tablety.

Z hodnot parametrů plasticity je možno při znalosti typu vazeb vypočíst jejich počet.

Přednáška vznikla za podpory Výzkumného záměru MSM 0021620822.

SEGREGACE PARTIKULÁRNÍCH SMĚSÍ PRO VÝROBU PEVNÝCH LÉKOVÝCH FOREM

ZÁMOSTNÝ P.
VŠCHT Praha, Fakulta chemické technologie, Ústav organické technologie
e-mail: petr.zamostny@vscht.cz

Pevné lékové formy, zvláště tablety, představují v současné době nejběžnější způsob podávání léčiva. Většina pevných lékových forem prochází v nějaké fázi svého výrobního cyklu stadiem práškové směsi. S ohledem na požadavek uniformity výsledných lékových jednotek je u některých postupů více (např. u přímého lisování tablet) u jiných méně důležité, aby složky práškové směsi byly stejnoměrně rozložené – tj., aby směs byla homogenní. Kromě toho musí být dosažená homogenita v rozumných mezích stabilní a nesmí se výrazně zhoršit při běžném transportu v kontejneru nebo během tabletování.

Průběh homogenizace, jakožto technologické operace, je určen působením dvou protichůdných procesů – mísení a segregace. Kinetika obou z nich je ovlivněna mnoha faktory – typem a velikostí mísiče, rychlostí rotace, stupněm zaplnění i vlastnostmi mísených komponent. Vliv zmíněných faktorů na oba procesy přitom zpravidla není stejný. Stav, ve kterém jsou rychlosti mísení a segregace shodné, lze považovat za daných podmínek za rovnovážný a jsou-li procesní parametry homogenizace i vlastnosti komponent konstantní, bude homogenizace směřovat právě do tohoto rovnovážného stavu. Prakticky to znamená, že nehomogenita směsi (udávaná např. relativní směrodatnou odchylkou složení odebraných vzorků) v průběhu homogenizace neklesá neomezeně, ale limitně se blíží určité nenulové mezní hodnotě, kterou lze považovat za maximální homogenitu dosažitelnou s danou směsí v daném zařízení za daných podmínek.

Segregace je zodpovědná za problémy s udržením homogenity směsi ve farmaceutické výrobě a také za většinu problémů nedostatečné homogenizace. Probíhá řadou mechanismů, které lze obecně rozdělit na segregaci v kompaktním loži a segregaci fluidační. Segregace v kompaktním loži je zapříčiněna různou velikostí, tvarem či hustotou částic. Různými způsoby při ní dochází k tomu, že jeden typ částic má tendenci „plavat“ na vrstvě částic druhého typu podobně, jako by se jednalo o dvě nemísitelné kapaliny. Fluidační segregace je způsobena různým poměrem gravitačních, setrvačných a třecích (Stokesových) sil působících na různé částice pohybující se v plynném médiu. K této segregaci pak dochází nejen ve fluidní vrstvě, ale také vždy když se lože sypké hmoty dostává do vznosu, např. při prostém přesypávání. Ve farmaceutických procesech hraje důležitější roli segregace fluidační, která může probíhat mnohem rychleji a vést k mnohem větší nehomogenitě.

Pro hodnocení míry fluidační segregace probíhající v práškové směsi byla standardizována testovací metodika, založená na měření gradientu složení vytvořeného opakovaným přesýpáním původně homogenní směsi. Touto metodikou byl hodnocen sklon k segregaci u řady modelových tabletovin, mezi něž byly zahrnuty jak směsi čistě práškové, tak i směsi typu prášek – granulát či prášek – briketáž. Zahrnuty byly různé kompozice, různé účinné látky i vzorky materiálů s různou distribucí velikosti částic.

Výsledky testů ukázaly, že tendence dvousložkové směsi segregovat obecně závisí velice silně na poměru mezi středními velikostmi částic obou složek. Tato závislost je doplněna sekundárními vlivy šíře distribucí částic složek a jejími dalšími konkrétními vlastnostmi. Závislost je charakteristická dvěma minimy, ve kterých je směs k segregaci velmi odolná. Jedno z nich odpovídá směsi, v níž jsou částice obou složek přibližně stejně velké. Vzniklá náhodná směs je pak velmi stabilní, protože bez ohledu na způsob manipulace jsou poměry mezi jednotlivými silami působícími na částice různých typů velmi podobné. Druhé minimum odpovídá oblasti, kde jsou částice jedné ze složek velmi malé. Zde pak vzniká uspořádaná směs, v níž drobné částice jedné složky obalují větší částice další složky a vzniklé „aglomeráty“ jsou taktéž odolné vůči segregaci. Kompozice odpovídající dvěma uvedeným stavům jsou proto z hlediska homogenizace i stability homogenity směsi nejvýhodnější.

VÝVOJ PEVNÉ LÉKOVÉ FORMY PRO NOVÉ LÉČIVO

FRANC A.
Farmaceutická fakulta VFU Brno, Ústav technologie léků
e-mail: franc.ales@atlas.cz

Vývoj lékové formy nového léčiva zahrnuje celou řadu činností. Následující přehled vymezuje celkem devět etap rozdělujících dobu od syntézy molekuly léčiva až po jeho uvedení na trh. Zevrubný popis jednotlivých etap, spolu s odkazem na monografie zahrnující jak odborné, tak legislativní požadavky, je cílem následujícího příspěvku.

1. Vlastnosti a testování účinné látky: Při hodnocení se sledují organoleptické a fyzikálně chemické vlastnosti. Z hlediska bezpečnosti se hodnotí stabilita a rozkladné produkty. Zvláště si všímáme parametrů syntézy v dopadu na celkovou kvalitu substance.

2. Volba cesty podání: Abychom mohli zvolit cestu systémového podání, je nezbytné posoudit i biologické resp. farmakologické hledisko. Patří sem parametry absorpce, distribuce a eliminace získané z pokusů na zvířatech.

3. Formulace: Začíná výběrem pomocných látek, kde se vychází z literárních rešerší a testuje se kompatibilita s léčivem. Následuje laboratorní vývoj lékové formy,

Farmacie 1-10 8.3.2010 14:35 Str. 36
proLékaře.cz | 15.8.2025

který si nutně všímá i dopadu proměnlivosti substance na kvalitu lékové formy. Nalézá se vhodná kombinace a poměr pomocných látek v závislosti na technologickém postupu výroby.

4. Fyzikálně chemické hodnocení: Zde se hledají a stanovují kritéria pro účinné a pomocné látky, meziprodukty a lékovou formu. Meziprodukty při přípravě tablet a pevných tobolek jsou tabletová či tobolková směs, případně granulát. Testují se lékopisné i nelékopisné parametry a specifikují se limity kritických kroků výroby.

5. Mikrobiologická nezávadnost: Týká se produktu, obalu, prostředí a výrobního zařízení. Klinické šarže perorálních lékových forem se vyrábějí v prostředí čistoty D. Produkty se hodnotí podle lékopisu.

6. Stabilita a profil nečistot: Sledují se nejméně 2–3 pilotní šarže. Zakládá se „zrychlená stabilitní studie“, která zaručuje stabilitu po dobu 24 měsíců při běžných skladovacích podmínkách. Následuje „dlouhodobá stabilitní studie“ potvrzující dobu použitelnosti přípravku. Přípravek je stabilní, pokud vyhoví navrženým limitům po dobu nejméně 24 měsíců.

7. Testování *in vitro*/*in vivo*: K porovnávání se používají modely „*in vitro*/*in vivo* korelace“ (IVIVC) a „*in vitro*/*in vivo* poměru“ (IVIVR). Metoda korelace hodnotí vztah: A. mezi disoluční křivkou a absorbční křivkou, B. mezi průměrnou disoluční rychlostí a průměrnými farmakokinetickými parametry nebo C. mezi množstvím uvolněné látky v čase a jednotlivými farmakokinetickými parametry. U „poměru“ se hodnotí množství uvolněné látky vztažené k absorbovanému množství léčiva v daném čase.

8. Převod technologie a validita výroby: Uskutečňuje se na 3 následných výrobních šaržích. Přípravek musí odpovídat parametrům klinické šarže, což zajišťuje disoluce hodnocená na základě „bioklasifikačního systému“ BCS pomocí faktoru podobnosti *f*2. Dále se ověřuje, zda na statisticky významné hladině spolehlivosti parametry přípravku následně vyráběné šarže vyhoví navrženým kriteriím přijatelnosti.

9. Klinické zkoušení: Probíhá ve čtyřech fázích. I. fáze je prvním podáním člověku. Hledají se farmakokinetická data a maximální tolerovaná dávka MTD. II. fáze znamená již terapii jedinců s danou indikací. Ověřuje se zde terapeutický efekt, hledá se tolerovaná dávka TD a mapuje se osud látky v organismu. Ve III. fázi se hledá bezpečnost léčiva vyjádřená tzv. „benefit ratio“, což je poměr mezi přínosem a riziky terapie. IV. fáze se provádí již s registrovaným lékem a monitoruje lékové interakce a sleduje cílové skupiny pacientů.

STABILITA ZMESÍ TOTÁLNEJ PARENTERÁLNEJ VÝŽIVY TYPU ALL-IN-ONE S OHĽADOM NA POUŽITIE TUKOVÝCH EMULZIÍ A STOPOVÝCH PRVKOV

LIŠČÁKOVÁ A., ŽABKA M.
Univerzita Komwenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: liscakova@fpharm.uniba.sk

Inkompatibilita reprezentuje nežiaducu interakciu medzi dvomi alebo viacerými zložkami v liečebnej schéme. Tieto interakcie môžu mať charakter fyzikálnych alebo chemických efektov, ako sú precipitácia a vytváranie gélu alebo zlúčenín, ktoré sú síce dobre rozpustné, ale ich biologická dostupnosť je často zhoršená. Interakciou dvoch alebo viacerých zložiek môže vzniknúť situácia, ktorá navodí intoleranciu alebo nežiaduce vedľajšie účinky v cieľovom organizme. Rešpektovanie inkompatibilít a ich typov umožňuje vylúčiť všetky zásadnejšie poruchy spôsobené kombináciou ako nutričných zložiek navzájom, tak aj ich kombináciou napr. s liekmi, elektrolytmi a stopovými prvkami. Hlavným problémom totálnej parenterálnej výživy sú práve fyzikálne inkompatibility – typická ordinácia parenterálnej výživy obsahuje 10–15 aj viac zložiek, vrátane makronutrientov už spomínaných elektrolytov, stopových prvkov, vitamínov a iných zložiek. V jednotlivých koncentráciách parenterálnej výživy sú naviac obsiahnuté rôzne stabilizujúce a konzervačné látky. Interakcie jednotlivých komponentov môžu mať pritom ako pozitívny, tak ak negatívny účinok. Najviac problémov v kompatibilitách a možných porušeniach stability spôsobujú ako tukové emulzie, tak aj jednotlivé ióny, kalcium, magnézium, heparín a pod. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať infúznym výživovým zmesiam pre pediatrické použitie s ohľadom na špeciálne potreby koncentrácií niektorých iónov práve v tejto skupine pacientov. Prezentácia je zameraná na základné princípy prípravy totálnej parenterálnej výživy s ohľadom na inkompatibilitu jednotlivých jej zložiek so zameraním hlavne na problematické tukové emulzie, stopové prvky, elektrolyty a pod. Prezentácia zahŕňa aj konkrétne predpisy na prípravu totálnej parenterálnej výživy v podmienkach nemocničnej lekárne a možnosti ich riešenia zo strany nemocničného lekárnika.

Literatúra:

1. **Žabka, M., Müller, R. H., Hildebrand, G. E.:** Moderné lieky vo farmaceutickej technológii, 1. slovenské vydanie. Bratislava: Slovak Academic Press 1999; 487 s.
2. **Komárek, P., Rabišková, M. et al.:** Technologie léků, 3. vydanie. Praha: Galén 2006; 399 s.
3. **Zadák, Z.:** Výživa v intenzivní péči, 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s. 2002; 496 s.

OVLIVNĚNÍ BIOLOGICKÉ DOSTUPNOSTI LÉČIVÉ LÁTKY

OKÁČOVÁ L., FRANC A., VETCHÝ D.
Farmaceutická fakulta VFU Brno, Ústav technologie léků
e-mail: okacoval@vfu.cz

V současné době stále častěji dochází k vývoji léčivých látek, které jsou ve vodném prostředí prakticky nerozpustné, což představuje problém při následné formulaci lékové formy, která by zaručovala jejich přijatelnou biologickou dostupnost. Špatně rozpustné léčivé látky se používají k terapii civilizačních onemocnění, jejich spotřeba roste: cytostatika, antibiotika a imunosupresiva, antidiabetika, některá venofarmaka a antidepresiva vyšších generací. Nejméně 40 % současných léčiv patří do skupiny těžce rozpustných látek.

Farmacie 1-10 8.3.2010 14:35 Str. 37
proLékaře.cz | 15.8.2025

Protože rozpustnost nezohledňuje množství terapeutické dávky, byl zaveden tzv. Biofarmaceutický klasifikační systém, který navíc zohledňuje i střevní propustnost látky.

Těžce rozpustné léčivé látky nemusí být vždy rozpuštěné ve střevním lumen, některá léčiva se mohou při vhodné velikosti částic vstřebat transportními mechanismy tenkého střeva v pevné fázi.

Existuje řada postupů jak zvýšit biologickou dostupnost léčiva. Jednou možností je upravit léčivou látku samotnou, další je upravit lékovou formu speciálním technologickým postupem. V praxi se různé metody ke zvýšení biodostupnosti často kombinují. Tento stručný přehled zahrnuje pouze úpravy léčivé látky.

1. Chemické úpravy: Zahrnují převod léčiva na sloučeniny s vyšší rozpustností, např. soli, hydráty a glykosylované deriváty; kokrystaly a proléčiva.

2. Fyzikální úpravy: krystalický polymorf nebo amorfát, řízená krystalizace (sonokrystalizace a krystalizace ze superkritických médií), příprava léčiva lyofilizací, sprejovým sušením a mikronizace léčivé látky (mikronizace suchou cestou, kryogenní mletí (kryomletí) a mikronizace mokrou cestou).

Příspěvek se zabývá pouze hlavními způsoby zvýšení rozpustnosti těžce rozpustných léčiv se zaměřením na perorální pevné lékové formy.

Každá léčivá látka vyžaduje individuální přístup, který závisí na jejich fyzikálně-chemických a biologických vlastnostech. Pro metody používané ke zvyšování biologické dostupnosti existují obecné postupy, které jsou spolu s konkrétními příklady z praxe náplní příspěvku.

NOVÉ KOMPLEXY PLATINY V PROTINÁDOROVÉ TERAPII

KROUTIL A.
Farmaceutická fakulta VFU Brno, Ústav chemických léčiv
e-mail: kroutila@vfu.cz

Historie použití komplexů platiny jako protinádorových léčiv začala náhodným objevem účinků cisplatiny, publikovaným v roce 1965 [1]. Její uvedení na trh v roce 1978 znamenalo průlom v léčbě testikulárního karcinomu, kdy bylo dosaženo 80% úspěšnosti léčby. Na druhé straně je třeba konstatovat, že cisplatina je léčivem s výraznými a závažnými nežádoucími účinky – nefrotoxicita, neurotoxicita a silný emetogenní efekt. Výsledkem hledání stejně účinné, ale bezpečnější látky byla karboplatina, u které je výrazně snížená nefrotoxicita. Spektrum účinku je ale stejné jako u cisplatiny a vykazuje s ní zkříženou rezistenci.

Posledním komplexem platiny uvedeným celosvětově do klinické praxe je oxaliplatina. Nefrotoxický účinek zde zcela chybí, dávku limitující je v tomto případě neurotoxicita Oxaliplatina je používána v kombinaci s 5-fluorouracilem pro léčbu rozvinutého kolorektálního karcinomu jako terapie první volby.

V rámci vývoje nových komplexů platiny byly připraveny stovky látek, z nichž se asi 35 dostalo do klinického hodnocení [2]. Výzkum je zaměřen na látky s vyšší účinností, zejména na ty, jež překonávají rezistenci na cisplatinu a zároveň na snížení toxicity těchto látek. Další oblastí je pak vývoj látek, které by na rozdíl od stávajících měly dostatečnou biologickou dostupnost po perorálním podání.

Nejblíže uvedení na trh je v současné době picoplatin [(*SP*-4-3)-ammin-dichloro(2-methylpyridin) platnatý komplex]. Je účinný i u některých cisplatin-rezistentních nádorů [3]. V současné době je vyvíjen firmou Poniard. Probíhá klinická studie fáze III na malobuněčném karcinomu plic na pacientech, u kterých došlo k relapsu onemocnění po léčbě cisplatinou nebo karboplatinou, picoplatin je podáván intravenózně. Probíhají ale také klinické studie s perorální formulací této látky a podle předběžných údajů bylo dosaženo až 40% biologické dostupnosti.

Další látkou, která se dostala až do fáze III. klinického hodnocení, je satraplatin [(*OC*-6-43)-bis(acetato)-ammin-dichloro-cyklohexylamin platičitý komplex]. Tento komplex platiny v oxidačním stupni IV byl od počátku zamýšlen pro perorální podání [4].

Multicentrická klinická studie fáze III – léčba hormon-refrakterního karcinomu prostaty byla již skončena. Její výsledky, především prodloužení doby bez příznaků nemoci, bohužel nebyly natolik přesvědčivé, aby byla látka registrována FDA nebo EMEA. Vývoj dále probíhá, je zaměřen na použití satraplatinu v kombinaci s jinými protinádorovými léčivy.

Dalším komplexem platiny, určeným pro perorální podání, látka s kódovým označením LA-12 [(*OC*-6-43)-bis(acetato)-(1-aminoadamantano)-dichloroplatičitý komplex], byla objevena a vyvíjena v PLIVA-Lachema a.s. Podle výsledků *in vitro* a *in vivo* preklinických studií překonává tato látka rezistenci na cisplatinu u mnoha nádorových linií [5].

Vzhledem k chemické struktuře této skupiny látek – jedná se o koordinační sloučeniny s platinou jako centrálním atomem – mají tyto sloučeniny některé specifické vlastnosti, které ovlivňují jejich stabilitu v lékových formách. Jednou z těchto vlastností je reakce s většinou kovů, vedoucí k redukci platiny a k rozkladu komplexu, což zejména u pevných lékových forem vyžaduje zvláštní požadavky na výrobní zařízení.

V roztocích dochází k výměnám ligandů v závislosti na složení roztoku – například použití fyziologického roztoku pro infuzi karboplatiny nebo oxaliplatiny je vyloučeno, protože vede k jejich rozkladu již během doby aplikace.

U komplexů platiny v oxidačním stupni IV probíhají výměny ligandů výrazně pomaleji, přesto je i zde výběr kompatibilních pomocných látek značně omezen, To pak komplikuje vývoj lékových forem, které zajistí co největší biologickou dostupnost těchto, ve vodě velmi těžce rozpustných, látek pro perorální podání.

Literatura:

1. **Rosenberg B., van Camp L., Krigas T.:** Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. Nature, 1965; 205, 698–699.
2. **Jakupec M. A., Galanski M., Keppler B. K.:** Tumour-inhibiting platinum complexes – state of the art and future perspectives. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 2003; 146, 1–54.

Farmacie 1-10 8.3.2010 14:35 Str. 38
proLékaře.cz | 15.8.2025

3. **Raynaud F. I., Boxall F. E., Goddard P. M., Valenti M. R., Jones M., Murrer B. A. et al.:** Cis-Amminedichloro(2--methylpyridine) platinum(II) (AMD473), a novel sterically hindered platinum complex: in vivo activity, toxicology, and pharmacokinetics in mice. Clin. Cancer Res., 1997; 3, 2063–2074.
4. **Choy H., Park C., Yao M.:** Current Status and Future Prospects for Satraplatin, an Oral Platinum Analogue. Clin. Cancer Res., 2008; 14(6), 1633–1638.
5. **Kozubík A., Vaculová A., Souček K., Vondráček J., Turánek J., Hofmanová J.:** Novel Anticancer Platinum(IV) Complexes with Adamantylamine: Their Efficiency and Innovative Chemotherapy Strategies Modifying Lipid Metabolism. Metal-Based Drugs, 2008; (417897).

TECHNOLOGIE PRO PŘÍPRAVU UNIFORMNÍCH PEVNÝCH LÉKOVÝCH FOREM S NÍZKOU DÁVKOU LÉČIVA

GONĚC R.
Masarykův onkologický ústav, Brno
e-mail: roman.gonec@mou.cz

Lékové formy s nízkým obsahem účinné látky musí vyhovovat lékopisným limitům pro obsahovou stejnoměrnost. Dosažení těchto požadavků bývá obtížnější, než když je obsah účinné látky vysoký. V době, kdy byla vyvíjena popisovaná výrobní metoda, byly požadavky USP pro obsahovou stejnoměrnost tablet vcelku benevolentní: U 10 vzorků se musel obsah účinné látky pohybovat v rozmezí 85–115 % deklarovaného obsahu a RSD muselo být menší než 6 %. Limit tak registrační autoritě neposkytoval záruku, že proces výroby je standardní. Proto vypracoval Bergum statistickou metodu, která zaručuje, že na úrovni spolehlivosti 90 % existuje 95% pravděpodobnost, že jakýkoliv další vzorek odebraný z téže šarže opět USP testu vyhoví. Když došlo k aktualizaci článku USP <905>, byly aktualizovány i limity podle Bergumovy metody. Limity podle této metody závisí na počtu vzorků a na zjištěném obsahu účinné látky.

Při výrobě pevných lékových forem s nízkým obsahem účinné látky se používají především míchání v rychloběžném mixéru, souběžné prosévání účinné látky a pomocných látek a dispersní nebo fluidní granulace. V mnoha případech i tyto technologie selhávají; navíc jsou obvykle časově náročné a pracné.

V našem případě jsme nakonec přistoupili k vlhké granulaci s použitím pomocných látek určených pro přímé lisování. Laktosa DC11 a Avicel PH 102 mají pevně definovanou velikost částic, která vede ke spolehlivým výsledkům a zaručuje opakovatelnost procesu.

Naším cílem bylo vyvinout tablety s okamžitým uvolňováním obsahující sodnou sůl warfarinu, a to s následujícím obsahem: 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg a 10 mg. Byli jsme limitováni celkovou hmotností tablety, která se musela pohybovat kolem 200 mg, aby se podobala originálnímu přípravku Coumadin®. V závislosti na síle tak naše tableta obsahovala 0,5–5 % účinné látky. Hlavní hmotu tablety tvořily laktosa (v závislosti na síle, cca 60 %) a mikrokrystalická celulosa (30 %). Protože se warfarin řadí k léčivům s úzkou terapeutickou šíří, bylo dosažení dobré obsahové stejnoměrnosti i v zájmu pacientů.

Laktóza, mikrokrystalická celulóza, koloidní oxid křemičitý a barvivo se smíchaly v rychloběžném mixéru a za neustálého míchání se na ně nastříkl vodný roztok sodné soli warfarinu. Vzniklá směs pak byla vysušena ve fluidní sušárně na přibližně stejnou vlhkost, jakou měla před granulací. Pak byla přidána sodná sůl kroskarmelózy a stearan hořečnatý a směs byla zamíchána v kontejneru.

Měřením velikosti částic před granulací a u vysušeného granulátu bylo zjištěno, že dochází pouze k nepatrnému posunu. U běžné vlhké granulace se během procesu velikost částic výrazně mění, protože se částice nejdříve lepí na sebe a pak jsou rozbíjeny při sítování. V našem případě dojde k impregnaci částic roztokem warfarinu, voda se během sušení odpaří a částice si zachovají nejen svou velikost, ale i své lisovací vlastnosti. Z tabletoviny lze vyrobit tablety širokého rozsahu pevnosti při zachování jejich rychlého rozpadu.

Použitá metoda má několik dalších výhod. Jednak je to nezávislost na chemické nebo krystalické formě účinné látky, jednak na její velikosti částic, která může být příčinou variability u běžného přímého lisování.

Pro potřeby stabilitních studií a registračního procesu v USA byla vyrobena jedna šarže o velikosti 250 000 tablet od každé síly. RSD obsahové stejnoměrnosti tablet se pohybovalo v rozmezí 0,4–1,3 % a nebylo závislé na síle.

V rámci validací byly vyrobeny tři šarže od každé síly o velikosti 250 nebo 500 kg.