



# Życie produktu leczniczego

Anna Bardel

**Produkt leczniczy według Prawa Farmaceutycznego (art. 2 pkt. 32; ustawa z dnia 2 września 2011 r.) „jest to substancja lub mieszanina substancji przedstawione jako posiadające właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi i zwierząt lub podawane w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia, modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne”.**

Produkt leczniczy spełniający daną definicję może być dopuszczony do obrotu dopiero po przejściu wielu badań i przedstawieniu pełnej dokumentacji. Przed procesem rejestracji i badaniami klinicznymi jest długa droga badawcza, którą pokrótce przedstawiono w tym artykule.

## Formy substancji leczniczych

Jeden z podziałów produktów leczniczych uwzględnia drogi podania preparatu. Wyróżniono podanie drogą:

1. Doustną i podjęzykową – tabletki, tabletki musujące, kapsułki, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, syropy, mikrokapsułki;
2. Iniekcyjną (dożylnie, domięśniowo i podskórnie) – ampułki, fiolki, liofilizaty, ampułko-strzykawki;
3. Doodbytniczą – czopki i wlewy doodbytnicze;
4. Wziewną – aerozole;
5. Przeznaskórkową – maści, żele, kremy, lotiony, aerozole, pianki, systemy transdermalne;
6. Dospojówkowo – krople oczne, maści, zawiesiny.

## Wymagania stawiane lekom

Substancję leczniczą mającą sprawdzone, określone za-

stosowanie terapeutyczne i dawkę leczniczą przekazuje się w ręce technologów w zakładzie R&D opracowujących formę preparatu leczniczego. Każda formuacja musi spełniać ściśle określoną specyfikację. Po dobraniu odpowiednich składników formuacji, spełniających wymogi farmaceutyczne, określone przez regulacje prawne danego kraju oraz farmakopee. Każdy rodzaj preparatu spełnia kryteria jakościowe określone dla danej grupy.

### Tabletki

Jakość tabletek wyznacza ją ich właściwości fizyczne i chemiczne. Badania wykonuje się podczas tabletkowania, po jego zakończeniu, w trakcie przechowywania w kontrolowanych warunkach. Podstawowe metody badań tabletek to: ocena wyglądu i pomiar wielkości cząstek, określenie średniej masy, jednolitości zawartości substancji leczniczej, czasu rozpadu lub rozpuszczania, porowatości, oznaczenia szybkości uwalniania substancji leczniczej, dostępności biologicznej, zawartości

wilgoci, wytrzymałości mechanicznej, określenie zawartości substancji leczniczej i produktów rozpadu, zawartości popiołów nierozpuszczalnych w kwasie solnym, określenie czystości mikrobiologicznej.

### Kapsułki

Kapsułki są stałą postacią leku, przeznaczoną do podania doustnego, doodbytniczego lub dopochwowego. Kapsułki mogą pełnić funkcję opakowania dla substancji leczniczej. Szczególnym przykładem są mikrokapsułki, nanokapsułki czy liposomy. Po opracowaniu formuacji i procesu technologicznego muszą przejść kontrole jednolitości zawartości masy pojedynczych kapsułek oraz jednolitość i zawartość substancji aktywnej (w przypadku gdy zawartość substancji leczniczej sięga powyżej 10 mg). Poza tym należy zbadać czas rozpadu kapsułki.

### Czopki

Postać stała, doodbytnicza to czopki. Jest dużo wymagań stawianym podłożom czopkowym między innymi:

powinno topić się w temperaturze ciała ludzkiego ale zachowywać prawidłową konsystencję w temperaturze pokojowej, nie dopuszczać do sedymentacji zawieszony substancji czynnej, nie reagować z nią, nie wywierać działania farmakologicznego, wykazywać trwałość chemiczną. Dokonując oceny czopków należy wziąć pod uwagę właściwości fizyczne, reologiczne i biofarmaceutyczne. Należy wykonać takie badania jak: oznaczenie jednolitości masy czopków, zawartość substancji leczniczej, czas topnienia i rozpuszczenia, badanie trwałości, uwalnianie substancji leczniczej. Dobór opakowania ma również istotny wpływ na trwałość produktu.

### Aerozole

Układami wielofazowymi o szerokim spektrum działania są aerozole. Przeznaczenie aerozoli jest uzależnione od wielkości cząstek. Do stosowania zewnętrznego w formie płynnej wielkość cząstek nie powinna przekraczać 250  $\mu\text{m}$  a substancji stałych 20  $\mu\text{m}$ , aerozole stosowane wewnętrznie w postaci roztworów



powinny mieć wielkość cząstek do 10  $\mu\text{m}$  a stałe do 5  $\mu\text{m}$  natomiast nie mogą być mniejsze niż 1  $\mu\text{m}$ . Napełnianie opakowań aerozolowych odbywa się w określonych warunkach np. używając skroplonych gazów zawieszają API bezpośrednio w tym gazie lub rozpuszcza i napełnia się pojemniki używając metody schładzania, ciśnieniowej lub tzw. systemu napełniania podzaworowego. Poddając kontroli preparaty aerozolowe szczególną uwagę zwraca się na szczelność i wytrzymałość opakowań (kontrola w łaźni wodnej lub ważenie). Sprawdzana jest korozja opakowań metalowych poprzez kontrolę zawartości jonów metali w preparacie lub obserwując ślady korozji na wewnętrznej powierzchni opakowania. Metoda ta nie jest stosowana do kontroli odbiorczej pojemników. Kontrolą odbiorczą dla opakowań z białej blachy jest wypełnienie ich żelazianem potasu, dla pojemników aluminiowych stosuje się test elektrochemiczny. Aerosol musi przejść badanie zmian chemicznych czyli badanie ilości substancji leczniczej, pochodnych substancji leczniczej, zanieczyszczeń, substancji konserwujących. Bada się również charakterystykę rozprysku aerosolu, określa średnią wielkość jednorazowej dawki preparatów w opakowaniach z zaworami dozującymi oraz czystość mikrobiologiczną.

#### Maści, kremy, lotiony

Istotnymi preparatami farmaceutycznymi są maści, kremy, lotiony. Stosowane miejscowo na zmianę skórną lub na

miejsce występowania bólu, obrzęku. W tych preparatach ważne są substancje aktywne ale również podłoże użyte do sporządzenia preparatu. Gwarantuje ono zachowanie właściwości API i wchłanianie jej przez skórę. Oceniając podłoże badamy jego własności reologiczne: konsystencję, rozsmarowalność, lepkość, plastyczność, tiksotropię, często określana jest liczba potliwości charakteryzującą tendencję układu do rozwarstwiania się. Określenie temperatury kroplenia pozwala na ustalenie homogenności podłoża. Kontrolowana jest trwałość chemiczna poprzez określenie liczby kwasowej, liczby nadtlenkowej i zdolności wiązania wody. Badana jest tożsamość preparatu, czystość chemiczna i zawartość substancji leczniczej, czystość mikrobiologiczna, często badana jest zawartość przeciwutleniacza.

#### Leki do oczu

Wymagania stawiane lekom do oczu to przede wszystkim jałowość. Stosowanie leków zanieczyszczonych mikrobiologicznie może doprowadzić do poważnych zakażeń, zaburzeń widzenia a nawet utraty wzroku, dlatego wytwarzanie leku musi przebiegać w warunkach aseptycznych. W specjalnych wysterylizowanych boksach umieszcza się jałowy sprzęt, substancje i inne materiały niezbędne do sporządzenia preparatu i naświetla się promieniowaniem UV. Wyjaławianie końcowych produktów, półproduktów uzyskuje się przez sączenie, autoklawowanie, sterylizację radiacyjną czy podtlenkiem etylenu. W celu

przedłużenia jałowości do preparatu dodawany jest środek konserwujący. Leki pakowane są w sterylne opakowania. Badane są właściwości fizykochemiczne: osmolarność, gęstość, pH, lepkość, napięcie powierzchniowe. Są to właściwości charakterystyczne dla oka ludzkiego ale również muszą być kompatybilne z substancją aktywną. Poza tym badana jest jednolitość i zawartość substancji aktywnej, konserwantu i zanieczyszczenia chemiczne. Istotnym parametrem w zawiesinach kropli do oczu jest wielkość cząstek. Każda specyfikacja produktu leczniczego może się od siebie różnić, przeważnie nie powinna być większa od 15  $\mu\text{m}$  ale mniejsza od 1  $\mu\text{m}$ . Bada się również wielkość i jednolitość wykraplanej kropli. W celu wykazania szczelności opakowania badana jest strata masy w testach stabilności.

#### Leki do wstrzyknięć

Leki do wstrzyknięć mają podobne wymagania jak leki do oczu. Należy je wykonywać w warunkach aseptycznych, muszą być pozbawione zanieczyszczeń nierozpuszczalnych, substancji gorączkotwórczych, powinny być izohydryczne z płynem fizjologicznym człowieka, izoosmotyczne, izojoniczne. Poza tym wykonywane są badania zawartości substancji aktywnej, substancji konserwującej jeśli jest stosowana, zanieczyszczeń, szczelności opakowań.

#### **Badania stabilności leków**

Po określeniu składu preparatu, zbadaniu parametrów fizykochemicznych, powtarzalności i skuteczności przychodzi

czas na kolejny etap prac badawczo-rozwojowych, którym są badania stabilności. Testy te są podstawą do określenia trwałości produktu i jego daty ważności. W określonych punktach czasowych lek jest badany by udowodnić że pozostaje skuteczny terapeutycznie i bezpieczny dla pacjenta. Przed przystąpieniem do prac technologicznych sprawdzana jest trwałość i skuteczność substancji aktywnej (w formie stałej bądź w roztworze) dopiero po tym etapie można pracować nad formą leku i sprawdzeniem jego trwałości. Niektóre substancje są bardziej aktywne inne mniej, wiele czynników ma na to wpływ. Przede wszystkim badana jest reaktywność substancji czynnej, substancji pomocniczych i materiału opakowaniowego czasami nawet wpływ kleju do etykiet. Poza tym bada się wpływ tych składników między sobą tzn. oddziaływania między: substancjami pomocniczymi, substancją czynną a substancjami pomocniczymi, substancjami pomocniczymi a opakowaniem, finalnym produktem a opakowaniem. Celem testów stabilności jest ustalenie reaktywności substancji, określenie szybkości zachodzących procesów, ustabilizowanie układu tak by możliwe było określenie czasu i warunków przechowywania preparatu. Zasady oraz schemat postępowania podczas wykonywania badań stabilności jest ściśle określony przez międzynarodowe wytyczne stworzone przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji (ICH – International Conference on Harmonisation



of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Wytyczne zgromadzone są w jednym dziale poświęconemu jakości (Quality Guidelines) a konkretnie w podrozdziale „Stability” od Q1A (R2) do Q1F. W tych rozdziałach zawarte są zasady testów w zakresie:

- wyboru i ilości serii przeznaczonych do testów stabilności,
- materiałów opakowaniowych,
- kryteriów akceptacji,
- warunków przechowywania,
- częstotliwości wykonywania badań,
- użytych metod analitycznych,
- oznakowania.

Analizując w skrócie powyższe zasady dowiemy się więcej o zaplanowaniu i prawidłowym przebiegu testów stabilności.

Wybór i ilość serii do badań stabilności ma znaczący wpływ na wiarygodność badań. Do badań należy użyć minimum trzech serii produktu o tym samym składzie, tej samej technologii wytwarzania co produkt rynkowy i w opakowaniach zaplanowanych do sprzedaży. Jakość wytworzonych serii nie powinna odbiegać od jakości produktu wytwarzanego w poprzednich seriach i odpowiadać jakości serii planowanych do wprowadzenia na rynek farmaceutyczny. Przynajmniej dwie z serii powinny być wykonane w skali pilotażowej. Substancja aktywna użyta do wytworzonych serii stabilnościowych powinna być użyta z różnych szarzy. Materiały opakowaniowe powinny być wytypowane we wcześniejszych etapach prac rozwojowych. Do komór kli-

*Tabela 1. Ogólne zestawienie testów stabilności dla preparatów przechowywanych w warunkach pokojowych*

Testy stabilności	Warunki przechowywania	Minimalny czas przechowywania (miesiące)
Długookresowe	25°C_60%RH lub 30°C_65%RH	12
Pośrednie	30°C_65%RH	6
Krótkookresowe	40°C_75%RH	3

matycznych w testach stabilności wstawiane są produkty w docelowych opakowaniach z naklejonymi etykietami planowanymi jako opakowania handlowe. Czasami firmy farmaceutyczne decydują się na wstawienie produktu w dwóch rodzajach opakowań jeżeli wybór jest trudny. W ten sposób zaoszczędzają czas w razie niekorzystnych wyników.

Wytworzone produkty przechowywane są w komorach klimatycznych. Czas, temperatura i wilgotność są ze sobą ściśle powiązane (tab. 1). Wyodróżniono:

1. Badania długookresowe trwają przez cały deklarowany przez wytwórcę leku okres trwałości zaznaczony na etykiecie preparatu. Przez pierwszy rok badania wykonywane są co trzy miesiące, przez drugi i kolejne lata co sześć miesięcy. Produkt przetrzymywany jest w temperaturze 25°C i wilgotności 60% RH lub 30°C i 65% RH.
2. Badania pośrednie wykonywane w celu średniego przyspieszenia reakcji chemicznych i fizycznych przebiegających wewnątrz produktu i z jego opakowaniem. Warunki przechowywania to temperatura 30°C i wilgotność 65% RH. Próby do badań pobierane są co 3 miesiące przez okres od pół do roku.

3. Badania przyspieszone mają na celu przyspieszenie procesów chemicznych i fizycznych leku pod wpływem zaostrowanych warunków temperaturowych, 40°C i wilgotności 75% RH. Rezultaty tych testów pozwalają na przewidzenie stabilności leku w trakcie krótkotrwałych odchylen od pierwotnie przewidywanych warunków przechowywania jakie mogą wystąpić tymczasowo np. w trakcie transportu. Próby do badań pobierane są co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące lub częściej stosowana metoda co 3 miesiące przez pół roku.

Badania pośrednie wykonuje się gdy w badaniach przyspieszonych wykazano powstawanie dużych zmian. Zaliczamy do nich między innymi:

1. Ponad 5% zmianę zawartości substancji aktywnej;
2. Przekroczenie limitów kryteriów akceptacji dla produktów rozkładu, konserwant;
3. Nie spełnianie kryteriów akceptacji dla wyglądu, właściwości fizycznych i testów funkcjonalności, przekroczone limity pH.

W przypadku gdy produkt jest niestabilny w temperaturze pokojowej wykonywane są testy stabilności w obniżonej temperaturze. Test długoterminowy wykonywany jest w temperaturze 5°C przez

minimum 12 miesięcy a krótkookresowy w 25°C w wilgotności 60% RH przez minimum 6 miesięcy. Dla produktów wymagających przechowywania w zamrażarce okres trwałości należy wyznaczyć na podstawie rzeczywistych danych otrzymanych z badań długoterminowych trwających minimum 12 miesięcy w temperaturze -20°C.

Metody analityczne są odpowiednio dobierane do preparatu i testowanego parametru. Muszą być powtarzalne, dobrze sprawdzone, wykrywać każde zmiany jakościowe i ilościowe, które mogą pojawić się w badaniach. Wszystkie metody analityczne muszą być zwalidowane, zgodne z wymogami ICH, sprzęt służący do analiz musi być kwalifikowalny.

Na opakowaniu produktu leczniczego zawsze powinna znajdować się etykieta z najważniejszymi informacjami wynikającymi z badań R&D takimi jak: dawka substancji leczniczej, skład preparatu, data ważności, warunki przechowywania.

Po pozytywnym zakończeniu badań stabilności ukończona jest część laboratoryjna i wykonywane są przynajmniej dwie szarzy pilotowe na hali produkcyjnej. Wytwórca zapewnia warunki wytwarzania produktu leczniczego do wymogów Dobrej Praktyki Wytwarzania. Jeżeli lek zaliczany jest do leków innowacyjnych musi przejść kolejne fazy badań klinicznych. Natomiast jeśli wytwarzany produkt zaliczany jest do leków generycznych czekają go badania biorównoważności.