

# Lékové formy a metody farmaceutické technologie

*D2019 – D2022  
.... (D2023)*

doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Farmaceutická fakulta UK

katedra Farmaceutické technologie

[sklubalova@faf.cuni.cz](mailto:sklubalova@faf.cuni.cz)

# Přehled

- (1502) Poznámky
  - Terminologické změny
- Změny v metodách 2.9. a souvisejících monografiích (+5.1. – doporučení)

částicová  
kontaminace

zkoušky  
sprejů/inhaland

endotoxiny

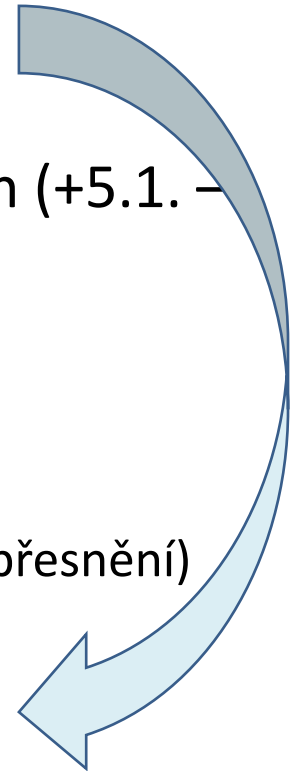
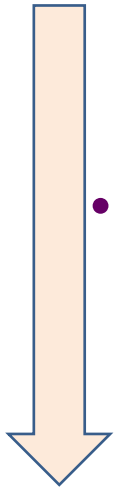
- dopady na: dávkovou stejnoměrnost
- harmonizace s USP a JP – změny v rozměrech (rozmezí, zpřesnění)

- Změny v lékových formách
  - definiční
  - struktura kapitol
  - zkoušky kvality

parenterália  
oculária

inhalanda  
nosní, ušní, &

parenterália  
oculária



# Terminologické změny

1502 Poznámky (Glossary)

revize definic

uvolňování

# Poznámky revize – uvolňování LL

- dosud neharmonizovaná



USP	PhEur	JP	ČL
Immediate-release DF	Immediate-release DF	not described	<b>okamžité</b>
Modified-release DF	Modified-release DF	not described	<b>modifikované</b>
Extended-release DF	Prolonged-release solid DF	not described	<b>prodloužené</b>
Delayed-release DF	Delayed-release DF	Enteric-coated	<b>zpožděné</b>

# Poznámky revize – uvolňování LL

- LF s **okamžitým** uvolňováním
  - *Ekvivalentní název: lékové formy s konvenčním uvolňováním*
  - **nemají záměrně** upravené uvolňování LL speciálním návrhem formulace nebo výrobního postupu
  - u pevných LF závisí **disoluční profil LL** hlavně na **jejích** vnitřních **vlastnostech**
- LF s **modifikovaným** uvolňováním
  - *LF s řízeným uvolňováním*
  - zahájení, rychlost nebo místo uvolňování LL jsou odlišné při podání stejným způsobem
  - speciálním návrhem formulace nebo výrobního postupu
    - zahrnují LF s prodlouženým, se zpožděným a s pulzním uvolňováním

# Poznámky revize – uvolňování LL

- speciálním návrhem formulace nebo výrobního postupu
  - LF s **prodlouženým** uvolňováním
    - uvolňují léčivou látku pomaleji než konvenční při podání stejným způsobem
  - LF se **zpožděným** uvolňováním
    - po určité době nebo ve specifickém místě GIT
      - zahrnují enterosolventní (acidorezistentní) přípravky
  - LF s **pulzním** uvolňováním
    - uvolňují léčivou látku po částech, přerušovaně

částicová  
kontaminace

zkoušky  
sprejů/inhaland

endotoxiny

## Změny v metodách FT

D2020 (10.0-10.1)

nové články - 5.25, 5.29, 2.9.49, 2.9.52

revize - 2.9.1, 2.9.20 (obrázky)

D2021 (10.3-10.5)

nové články - 5.17.2

revize - 2.9.4

D2022 (10.6 – 10.8)

nové články – 2.9.53

revize - 2.9.1 (obrázky), 2.9.12, 2.9.27, 2.9.33 (obrázky)

# 5.25 Procesní analytická technologie

**NOVÝ**

- *Process analytical technology (PAT)*
- PAT = systém **navrhování, analyzování a řízení** výrobních procesů pomocí aktuálních měření (např. během procesu) **kritických ukazatelů kvality (CQA)**
  - surovin a procesů
  - chemická, fyzikální a mikrobiologická měření provedená **integrovaným** způsobem a kombinovaná s **analýzou dat**
    - **off-line** vs **at-line** vs **on-line** vs **in-line** měření
- stanovuje postupy při validaci a řízení výrobních procesů
  - analýza rizik, principy **QbD**
  - propouštění v reálném čase (**RTRT**, *real-time release testing*)
  - statistické řízení procesu (**SPC**, *statistical process control*) = soubor metod **analýzy dat** použitých za účelem monitorování a řízení procesu, založených na **analýze procesní variability** (např. CQAs)





## 5.29 Koprocesované (společně zpracované) pomocné látky **NOVÝ**

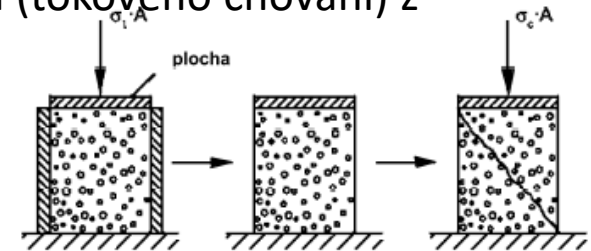
- Excipientia copraeparata (*Co-processed excipients*)
- **kombinace** dvou nebo více pomocných látek
  - získané dobře definovaným **fyzikálním postupem**, kterým se dosahuje určitých funkčních vlastností, jakých nelze dosáhnout jednoduchým smísením
    - společné sušení, sprejové sušení, granulaci, extruzi či dispergováním při vysoké smykové rychlosti
  - chemická struktura každé složky je zachována
  - potvrzené **funkční vlastnosti**
- článek prozatím odložen



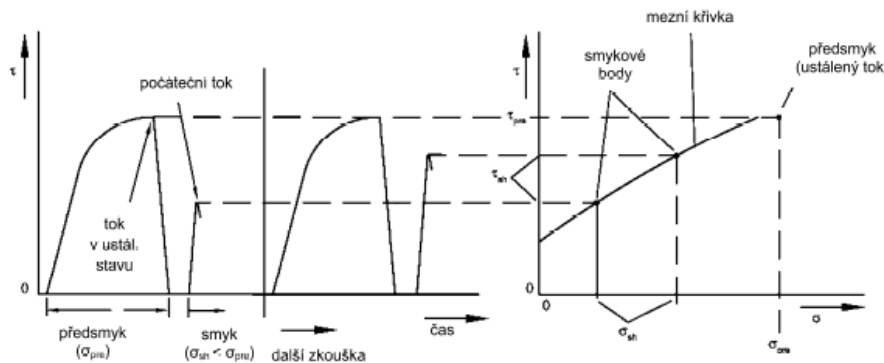
především pro  
přímé lisování

# 2.9.49 Stanovení tokových vlastností prášků metodami smykové cely **NOVÝ**

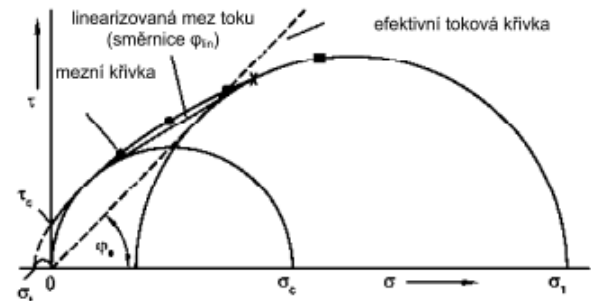
- Powder flow properties by shear cell methods
- studium tokového chování v **konsolidovaném** stavu
  - závislost mezi **normálovým** (shear stress) a **smykovým** (shear strain) **napětím** ( $\sigma$ - $\tau$ )
  - pevnost v tlaku ( $\sigma_c$ )
    - NUMERICKÁ CHARAKTERIZACE SYPNOSTI (tokového chování) z hlediska sypného poměru ( $ff_c$ )
      - $ff_c = \sigma_1 / \sigma_c$
  - principy Mohrovy analýzy kružnic
  - průběh měření smykovou celou



Obr. 2.9.49-1 Zkouška jednoosým stlačením



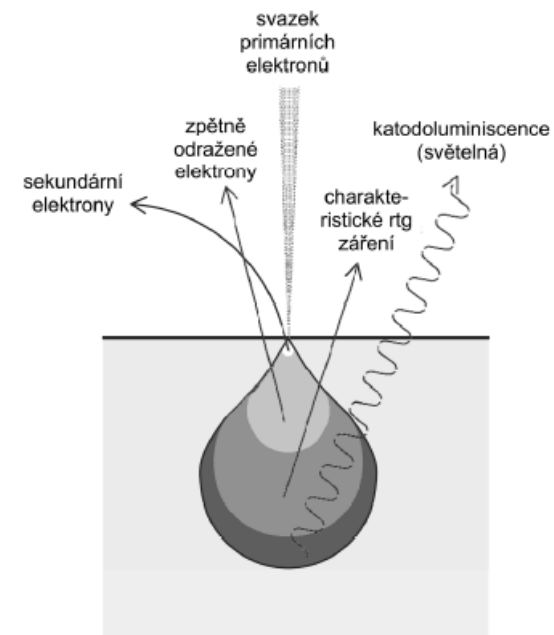
mez toku (yield loci)



Obr. 2.9.49-8 Mezní křivka a charakteristické hodnoty tokových vlastností

## 2.9.52 Skenovací elektronová mikroskopie **NOVÝ**

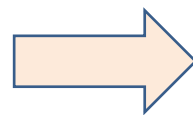
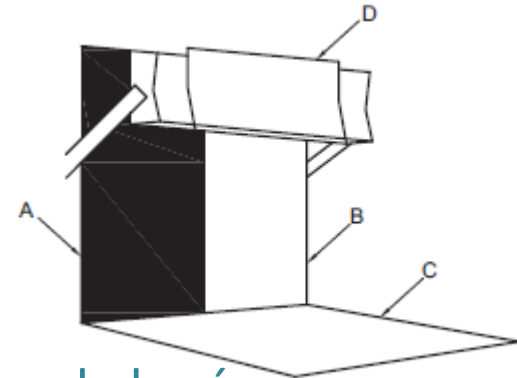
- *Scanning electron microscopy (SEM)*
- principy metody, využití
- technické parametry přístroje
  - zdroj elektronů
  - detektory
- příprava vzorku
  - pokovení
- kombinace SEM a Rtg mikroanalýzy



Obr. 2.9.52-1 Schéma mechanismu emisních signálů vytvořených v interakčním objemu tvaru kapky

## 2.9.20 - Hodnocení kontaminace viditelnými částicemi - revize

- tvořena pohyblivými nerozpuštěnými látkami, jinými než bubliny plynu, neúmyslně přítomnými **v tekutých přípravcích**
  - ~~vyškrtnuto injekce, infuze~~
- přístroj
  - matná černá deska (A) ve svislé poloze;
  - neoslňující bílá deska (B) ve svislé poloze;
  - neoslňující bílá deska (C) ve vodorovné poloze
- revize pro **barevné a plastové obaly, barevné a zakalené přípravky**
  - 5 sec
  - **delší doba pozorování** může být požadována u nádob z barevného skla nebo plastů a pro barevné nebo zakalené přípravky
  - možnost převedení vzorků do transparentní nádoby



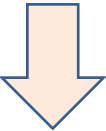
5.17.2 Doporučení k hodnocení kontaminace viditelnými částicemi

## 5.17.2 Doporučení pro zkoušku kontaminace viditelnými částicemi **NOVÝ**

- viditelné částice v parenterálních přípravcích považovány za potenciální bezpečnostní riziko (**100% kontrola**)
  - u tekutých přípravků nebo rekonstituovaných roztoků (ze suchých produktů, např. lyofilizátů)
  - přítomnost částic může být známkou systematického problému
    - částice **vnějšího** původu
      - celulosová vlákna, sklo, kousky barvy, chlupy a části hmyzu
    - částice **vnitřního** původu
      - proteinové částice, silikonové kapénky, anorganické sraženiny (síran barnatý, síran hlinitý), částice mastných kyselin a skleněné lamely
  - význam **monitorování** kontaminace během **stabilitních** studií + **před podáním**
- operátoři
  - porovnávací sady vzorků defektních částic
  - transport do vhodného obalu
  - naředění
  - **nastavení přijatelné úrovně jakosti** (AQL, *acceptable quality level*)
  - **statistické vzorkování**
- Vyjádření „prakticky prostý viditelných částí“ odráží schopnost výrobního a zkušebního postupu

## 2.9.19 - Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti - revize

- harmonizace
- METODA 1 Hodnocení počtu částic cloněním světla
  - doplněna **Alternativní metoda pro biologické přípravky**
    - nedoporučuje se použití UZ u bílkovin k homogenizaci
    - statistické vzorkování
    - 4 x 5 ml, částice 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$
- METODA 2 Mikroskopické hodnocení počtu částic
  - doplněna **Alternativní metoda pro biologické přípravky**
    - rekonstituce prášků
    - statistické vzorkování
    - 4 x 5 ml, částice 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$



sjednocení  
hodnocení

povoleno **mísení** vzorků, pokud je objem přípravku malý – prevence kontaminace

limity částic zůstaly stejné

## 2.9.53 - Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti u neinjekčních tekutých přípravků **NOVÝ**

- kontaminace částicemi musí být minimalizována a sledována nezávisle na jejich druhu
  - pohyblivé nerozpuštěné částice, ne bubliny
  - limity nejsou stanoveny
- hodnocení kontaminace částicemi
  - limity pro částice 10 a 25  $\mu\text{m}$  na ml
  - Hodnocení počtu částic cloněním světla (Metoda 1)
    - preferována
  - Mikroskopické hodnocení počtu částic (Metoda 2)
- obecné podmínky
  - vzorkovací plán
  - ochrana před kontaminací při testu

## 2.9.4 - Zkouška disoluce transdermálních náplastí - revize

- pro všechny typy - podle složení, rozměrů a tvaru náplasti

Ize použít membránu  
nesmí ovlivnit uvolnění LČ

- disková metoda

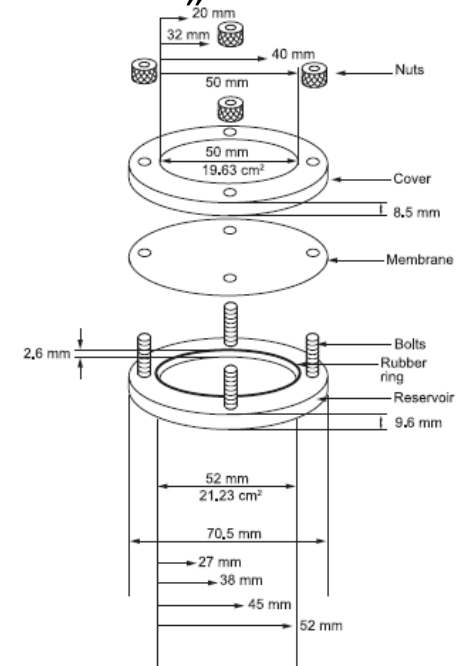
- disoluční přístroj s míchadlem (2.9.3) + disk (nerezová síťka s otvory 125  $\mu\text{m}$ ) – drží náplast u dna aplikační stranou  $\uparrow$
- dělení náplasti (výjimkou membránové systémy) - dosažení „sink“ podmínek

- metoda s extrakční celou

- upřesněny objemy dutiny pro umístění náplasti a plochy víka uvolnění

- metoda rotujícího válce

- množství LL na jednotku plochy povrchu za jednotku času





# Revize dalších zkoušek

- **2.9.1** - Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek
  - harmonizace kapitoly
  - revize obrázku 2.9.1 - 1 Příklad přístroje ke zkoušce rozpadavosti
    - specifikace disku
- **2.9.27** - Stejnoměrnost a **přesnost** jednotlivých dávek ve vícedávkových obalech
  - LF ve vícedávkových obalech opatřených při výrobě dávkovacím zařízením
    - jako hmotnost – 20 dávek, max 2 ±10%, žádná ± 20%
    - jako objem – 20 dávek, max 2 ±10%, žádná ± 20%
      - alternativně přes hustotu
  - včetně udané přesnosti (specifikace)

# Změny v lékových formách

- D2020 (10.0-10.2)
  - revize - Auricularia, Liquida cutanea, Nasalia, Ocularia, Parenteralia, Praeparata intramammaria ad usum veterinarium, Praeparata semisolida ad usum cutaneum, Pulveres perorales, Rectalia, Vaginalia
- D2021 (10.3-10.5)
  - nové články - Praeparata intravesicalia (2811), Emplastra medicata (3032)
  - revize - Corpora ad usum pharmaceuticum, Nasalia, Oromucosalia, Parenteralia, Emplastra, Inhalanda, Praeparata semisolida ad usum cutaneum
- D2022 (10.6 – 10.8)
  - revize - Auricularia, Liquida cutanea, Ocularia, Rectalia, Spumae medicatae

# Revize monografií

- Monografie restrukturovány
  - uspořádání požadavků
  - vyčlenění výroby
  - doplnění testů v jednotném designu
    - společné pro aplikační skupinu
    - + revize tabulek dávkových testů (2.9.6, 2.9.5) – odkazy na LF v tabulkách
    - UDU pro 1-dávkové obaly (nominální dávka)
    - testy konkrétní pro LF – v podkapitolách
  - revize označování
    - doba použití po otevření (výrobce)
    - spreje
      - variabilita dávky - **intra a inter-obalová** variabilita
      - dávková jednotka
        - odměřená (metered) - zařízením
        - předem odměřená (pre-metered) - lékovou formou (např. cps)
      - počet dávkových jednotek/obal (*number of deliveries*)
  - **oddělení sprejů (nosní, ušní, orální, kožní tekutiny)**
    - zahrnutí nových testů pro spreje v souladu s inhalandy

# Revize monografií -dávkované spreje

- Stejnóměrnost dávkové jednotky, zkouška mezi více obaly (*inter*)
  - 3 dávky na počátku
  - 4 dávky uprostřed  $((n/2) + 1)$
  - poslední 3 dávky
- Stejnóměrnost dávkové jednotky (UDU), zkouška v rámci jednoho obalu (*intra*)
  - obsah LL - 10 dávek – schema odběru
    - 3 dávky na počátku
    - 4 dávky uprostřed  $((n/2) + 1)$
    - poslední 3 dávky
- Hmotnostní stejnóměrnost dávkových jednotek (*Uniformity of delivered mass*)
  - odpovídajících minimální doporučené dávce
  - stejné, ale možná náhrada pro **roztoky**
- Počet dávkových jednotek v obalu (*Number of deliveries...*)
  - 1 obal
- Těsnost obalu (*leak rate*)
  - určí se ztráta hmotnosti (mg) při uchovávání  $25,0 \pm 2,0$  °C
  - nejméně 3 dny = **životnost obalu (*shelf life*)**

±25% průměrné hodnoty

$$\frac{m_1 - m_2}{t} \times D \times 730$$

# Přípravky k inhalaci - revize

- zajištění stejnoměrnosti dávkové jednotky
  - UDU, zkouška mezi více inhalátory (inter)
  - UDU, zkouška v rámci jednoho inhalátoru (intra)
- označování
  - počet dávkových jednotek v inhalátoru
  - počet dávkových jednotek pro minimální doporučenou dávku
  - dávková jednotka (odměřená, předem odměřená)
- dávkované tlakové + dávkované netlakové přípravky k inhalaci
  - dávka jemných částic (2.9.18) – aerodynamické stanovení
- prášky k inhalaci
  - UDU, zkouška v rámci jednoho inhalátoru
    - 9 z 10 výsledků  $\pm 25\%$  průměrné hodnoty, všechny  $\pm 35\%$

# Nosní přípravky - revize

- zajištění stejnoměrnosti dávkové jednotky
  - UDU, zkouška mezi více obaly (inter)
  - UDU, zkouška v rámci jednoho obalu (intra)
- označování
  - doba spotřeby po otevření
  - počet dávkových jednotek v obalu
  - dávková jednotka (odměřená, předem odměřená)
- **nosní spreje**
  - UDU, zkouška v rámci jednoho obalu (3+4+3)
  - Hmotnostní stejnoměrnost dávkových jednotek ve vícedávkových obalech
  - Hmotnostní stejnoměrnost dávkové jednotky v jednodávkových obalech
  - Počet dávkových jednotek v obalu
  - Těsnost obalu
- **dávkované nosní zasypy**
  - UDU, zkouška v rámci jednoho obalu (3+4+3)
  - Počet dávkových jednotek v obalu

# Orální přípravky - revize

- roztoky na dásně zahrnuté do orálních tekutých LP
- orální kapky
  - UDU (2.9.40), UCU (2.9.6), UMU max 2 max 10 % od průměru
- dávkované orální spreje
  - UDU (2.9.40, příp. hmotnostní stejnoměrnost) – 6. dávka z 10 obalů
  - stejnoměrnost podané dávky – odběr 6. dávky, stanovení obsahu API
- orodispergovatelné filmy
- sublingvální lyofilizáty nové

# Parenterální přípravky - revize

- sterilní tekuté, polotuhé nebo pevné přípravky - podány injekcí, infuzí nebo jako implantáty
  - *změny v kontextu 2.9.19 + 2.9.20 (odkaz na 5.17.2) - tekuté*
  - **Bakteriální endotoxiny – pyrogenní látky** (2.6.14, 2.6.8)
    - doporučení pro BET v obecném článku 5.1.10.
    - limity pro intravitreální přípravky - *vztaženy na jedno oko*
- **injekce** - roztoky, koloidní disperze, emulze, suspenze
- **infuze** - vodné roztoky, koloidní disperze, emulze O/V
- **koncentráty** – v označení uvedeno ŘEDĚNÍ
- **prášky** pro inj, inf
- **gely** – viskoelastické přípravky k dosažení modifikovaného uvolňování
  - vhodný test musí demonstrovat uvolňování
- **implantáty** – přidány testy
  - demonstrace uvolňování, UDU (2.9.40), obsah (2.9.6), hmotnost (2.9.5)
- **intravitreální přípravky** - podávání nebo implantace do sklivce
  - jednodávkové, bez PML



# Oční přípravky - revize

- sterilní zabezpečené obaly
- doplněny testy u jednotlivých LF
- oční kapky, oční vody
  - Kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti (2.9.53)
    - chirurgické výkony, první pomoc, při léčení poraněného oka
    - limity

	kapky		vody	
			≤100 ml	>100 ml
Metoda 1	≥10 μm	1000/ml	6000/obal	25/ ml
	≥25 μm	100/ml	600/obal	2/ml
Metoda 2	≥10 μm	3000/ml	3000/obal	12/ml
	≥25 μm	300/ml	300/obal	2/ml

- inserty
  - UDU (2.9.40), UCU (2.9.6)
  - demonstrace uvolňování – vhodný test
    - dávka/čas

# 2811 Intravezikální přípravky (*Praeparata intravesicalia*) **NOVÝ**

- sterilní vodné přípravky k instilaci do močového měchýře
  - rozpuštěním nebo suspendováním ve WFI, ředěním koncentrátů nebo prášků
- zkoušení
  - odběr jmenovitého obsahu
  - Hodnocení kontaminace viditelnými částicemi (2.9.20)
  - Bakteriální endotoxiny - pyrogenní látky (2.6.14 nebo 2.6.8)
  - Sterilita (2.6.1)
- intravezikální přípravky
  - **intravezikální roztoky, suspenze a emulze** –tekuté, aplikátor (jednodávkové stříkačky pro spojení s katetrem)
    - UDU (2.9.40), obsah (2.9.6)
  - **koncentráty** pro intravezikální roztoky, suspenze nebo emulze
    - v označení návod na ředění
  - **prášky** pro intravezikální roztoky nebo suspenze
    - UDU (2.9.40), obsah (2.9.6), hmotnost (2.9.5)
    - v označení návod na ředění

# 1011 Náplasti (Emplastra) - revize

- na neporušenou kůži
  - po **průniku** do kůže nebo průchodu kůží mají místní nebo systémový účinek po prodlouženou dobu
  - terapeutické systémy - krycí vrstva, zásobník nebo matrice s LL
  - kožní náplasti
  - transdermální náplasti
- zkoušení
  - disoluce
  - transdermální: UDU (2.9.40), UCU (2.9.6)
- označování
  - celkové množství léčivé látky (léčivých látek) v náplasti
  - dávka uvolněná za jednotku času
  - velikost plochy, z níž se léčivá látka uvolňuje

# 3032 Léčivé náplasti (Emplastra medicata) **NOVÝ**

- na zdravou i poškozenou kůži obvykle pro dosažení **místního účinku** po určenou dobu
  - k přímému použití nebo k rozstříhání
  - ochranný, keratolytický nebo protimikrobní účinek
  - na vážně poškozenou kůži sterilní
  - přilnavá vrstva s léčivou látkou, ochranná vrstva
- zkoušení
  - UDU (2.9.40)
  - UCU (2.9.6)
  - disoluce (2.9.4)
  - (sterilita)
- označování
  - přidané PML, sterilita

# Revize monografií

- **Perorální prášky** – přidán **test rozpadu**
  - Rozpadavost šumivého prášku – 6 jednotek
    - kádinka 200 ml vody 15 - 25 °C
    - když ustane uvolňování plynu, prášek je rozpadlý
      - rozpuštěný nebo dispergovaný ve vodě
      - každá ze šesti použitých dávek rozpad do 5 min
- **Rektální přípravky**
  - upraveny definice, struktura
  - UDU (2.9.40) pro systémové, UCU (2.9.6)
  - disoluce pokud relevantní