

# Lékové formy a metody farmaceutické technologie

ČL 2023  
(+ návaznosti D2021 – D2022)

doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Farmaceutická fakulta UK

katedra Farmaceutické technologie

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

# Přehled

- Změny

- v souvislosti s revizí požadavků na
  - hodnocení pyrogenů a endotoxinů
  - částicovou kontaminaci sterilních i nesterilních tekutých přípravků

pyrogeny  
endotoxiny

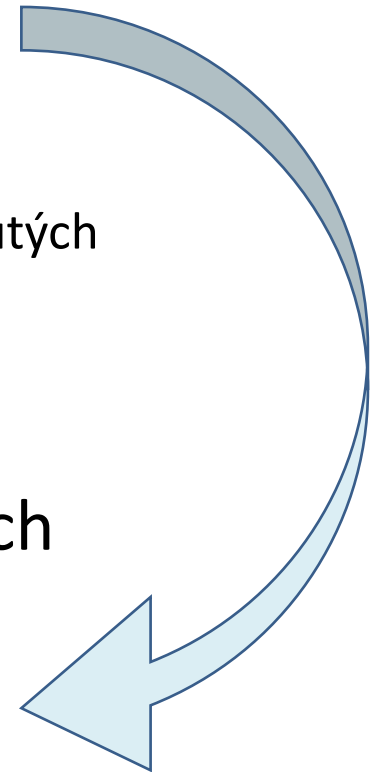
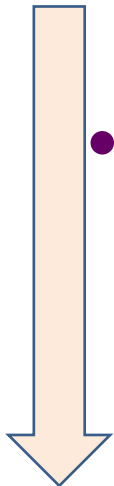
částicová  
kontaminace

- v metodách 2.9. a souvisejících monografiích lékových forem (+ 5.1. = doporučení)

parenterální  
oculária

tekuté přípravky  
nosní, ušní, &

stále  
probíhá

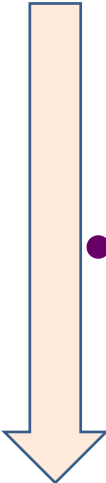


# Přehled

- Změny
  - v souvislosti s revizí požadavků na
    - stejnoměrnost podané dávky sprejů
  - v metodách 2.9. a souvisejících monografiích lékových forem (+ 5.1. = doporučení)



inhalanda  
spreje

- 
- Zkoušky rozpadavosti a disoluční testy - harmonizace s USP a JP
    - změny v rozměrech (rozmezí, zpřesnění)



stále  
probíhá



endotoxiny

částicová  
kontaminace

zkoušky  
sprejů/inhaland

rozpadavost  
disoluce

## Změny v metodách FT

D2021 (10.3-10.5)

nový článek - 5.17.2

revize - 2.9.4

D2022 (10.6 – 10.8)

nový článek – 2.9.53

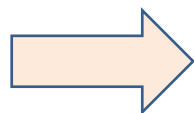
revize - 2.9.1, 2.9.12, 2.9.27, 2.9.33, 5.1.3, 5.19

ČL2023 (11.0)

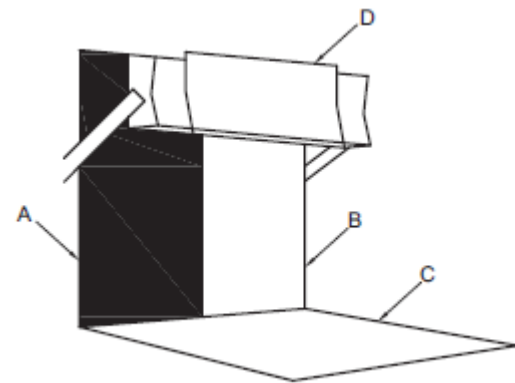
revize - 2.9.2, 2.9.3, 2.9.53, 5.17.1

## 2.9.20 - Hodnocení kontaminace viditelnými částicemi

- tvořena pohyblivými nerozpuštěnými látkami, jinými než bubliny plynu,
- neúmyslně přítomnými **v tekutých přípravcích**
  - ~~vyškrtnuto injekce, infuze~~



5.17.2 Doporučení k hodnocení kontaminace viditelnými částicemi

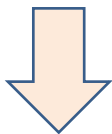


## 5.17.2 Doporučení pro zkoušku kontaminace viditelnými částicemi **NOVÝ D2022**

- viditelné částice v tekutých 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
  - zdůrazněn význam **monitorování** kontaminace během výroby, **stabilitních** studií + **před podáním**
    - Vyjádření „prakticky prostý viditelných částí“ odráží schopnost výrobního a zkušebního postupu
- operátoři (vzorkovací schemata, QC)
  - porovnávací sady vzorků defektních částic
  - transport do vhodného obalu
  - naředění
  - **nastavení přijatelné úrovně jakosti** (AQL, *acceptable quality level*)
  - **statistické vzorkování**

## 2.9.19 - Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti

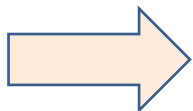
- harmonizace



sjednocení  
hodnocení

- 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  $\mu\text{m}$

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



2.9.53 Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti u neinjekčních tekutých přípravků

## 2.9.53 - Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti v neinjekčních tekutých přípravcích *nový 2022*

- kontaminace částicemi musí být minimalizována a sledována nezávisle na jejich druhu
  - pohyblivé nerozpuštěné částice, ne bubliny
  - částice 10 a 25  $\mu\text{m}$  na ml
    - limity nejsou stanoveny, jsou **uvedeny v člancích**
- hodnocení kontaminace částicemi
  - Hodnocení počtu částic cloněním světla (Metoda 1)
    - preferována
  - Mikroskopické hodnocení počtu částic (Metoda 2)
    - snížená čírost nebo vysoká viskozita
    - nehodí se pro gelovité částice
- obecné podmínky
  - vzorkovací plán
  - postup měření
  - ochrana před kontaminací při testu



# Zkouška rozpadavosti

## Zkouška disoluce LF

- rozsáhlé diskuze o zkouškách rozpadavosti a disoluce
  - musí být součástí článku pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním
  - žadatelé mohou navrhnout postup a kritéria přijatelnosti zkoušky disoluce
- současně snaha o harmonizaci s USP, JP
  - revize rozměrů zařízení, doplnění odchylek
- *2.9.2 Zkouška rozpadavosti pevných rektálních a vaginálních lékových forem*
  - postup pro pevné rektální a vaginální lékové formy jiné než vaginální tablety

## 2.9.1 Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek (*D2022*)

- harmonizace kapitoly
  - revize obrázku 2.9.1 - 1 Příklad přístroje ke zkoušce rozpadavosti
    - specifikace disku
- test rozpadu přidán pro šumivé Perorální prášky
  - 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

# Zkouška disoluce

- **2.9.3 Zkouška disoluce pevných lékových forem**
  - specifikace podmínek pro přístroje 1-4 podle typu uvolňování
    - LF s okamžitým uvolňováním, s prodlouženým uvolňováním, se zpožděným uvolňováním
  - kritéria přijatelnosti
- **revize 5.17.1 Doporučení pro zkoušku disoluce**
  - média a postupy
  - kvalifikace a validace
  - vyjádření specifikací disoluce pro p.o. LF podle typu uvolňování
    - množství léčivé látky (Q), které se uvolní ve specifickém čase, vyjádřené v % obsahu uvedeného na obalu

## 2.9.27 Stejnoměrnost a přesnost jednotlivých dávek ve vícedávkových obalech- *revize D2022*

- LF ve vícedávkových obalech opatřených při výrobě dávkovacím zařízením
  - jako hmotnost – 20 dávek, max 2  $\pm 10\%$ , žádná  $\pm 20\%$
  - jako objem – 20 dávek, max 2  $\pm 10\%$ , žádná  $\pm 20\%$ 
    - alternativně přes hustotu
- včetně udané přesnosti (specifikace)

# Plánované změny

- 2024
  - 2.9.5 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem
    - revize Tabulky
  - 2.9.7 Oděr neobalených tablet – revize bubínku
  - 2.9.38 Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním – revize
  - 2.9.48 Stanovení velikosti a tvaru částic pomocí analýzy obrazu – nový
- aktuálně probíhá revize disoluce s průtokovou celou
  - 2.9.43 (zdánlivá disoluce)
  - 2.9.42 (čípky)

# Změny v lékových formách

v návaznosti na revize zkoušek probíhá revize monografií

došlo také k revizi definic, např. suspenze, emulze

# Změny v lékových formách **D2021-** **ČL2023**

- D2021 (10.3-10.5)
  - nové články - Praeparata intravesicalia (2811), Emplastra medicata (3032)
  - revize - Corpora ad usum pharmaceuticum, Emplastra, Inhalanda, Nasalia, Oromucosalia, Parenteralia, Praeparata semisolida ad usum cutaneum
- D2022 (10.6 – 10.8)
  - revize - Auricularia, Liquida cutanea, Ocularia, Rectalia, Spumae medicatae
- ČL 2023
  - revize - Praeparata intrauterinae ad usum veterinarium (1806)

# Obecná revize monografií

- Monografie restrukturovány
  - uspořádání požadavků
  - vyčlenění výroby
  - doplnění testů v jednotném designu
    - společné pro aplikační skupinu
    - testy konkrétní pro LF – v podkapitolách
    - *+ revize tabulek dávkových testů (2.9.6, 2.9.5)* – odkazy na LF v tabulkách
    - *+ revize UDU pro 1-dávkové* obaly (nominální dávka)
    - doplnění disolučních testů, kde relevantní!
  - revize označování
    - doba použití po otevření (vypuštěno – odpovědnost výrobce) – výjimkou oční

ne u veterinárních



# Revize monografií obsahujících

- Spreje
  - revize *Inhalanda (0671)*
  - oddělení sprejů od tekutých přípravků (nosní, ušní, orální, kožní tekutiny,....)
- zahrnutí nových testů pro spreje v souladu s inhalandy
  - dávková jednotka
    - předem odměřená (*pre-metered*) - lékovou formou (např. cps)
    - odměřená zařízením (*metered*)
  - variabilita podané dávky
    - *intra a inter-obalová* variabilita
      - podle typu disperze (u roztoků stačí hmotnost)
  - počet dávkových jednotek/obal
  - těsnost obalu

# Dávkované spreje

- Stejnoměrnost dávkové jednotky, zkouška mezi více obaly (*inter*)
    - obsah LL - 10 obalů – schema odběru
      - 3 dávky na počátku
      - 4 dávky uprostřed  $((n/2) + 1)$
      - poslední 3 dávky
  - Stejnoměrnost dávkové jednotky, 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
- 9 jednotek  $\pm$  25% průměrné hodnoty
- Hmotnostní stejnoměrnost 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 uchování 25,0  $\pm$  2,0 °C
    - nejméně 3 dny = **životnost obalu (*shelf life*)**

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

# 0676 Nosní přípravky – *revize D2021*

- nosní spreje
  - doplněny zkoušky (viz předchozí)
- dávkované nosní zásypy
  - UDU, zkouška v rámci jednoho obalu (3+4+3)
  - Počet dávkových jednotek v obalu
- zajištění stejnoměrnosti dávkové jednotky
  - UDU, zkouška mezi více obaly (inter)
  - UDU, zkouška v rámci jednoho obalu (intra)
- označování
  - PML
  - doba spotřeby po otevření (výrobce)
  - počet dávkových jednotek v obalu
  - dávková jednotka (odměřená, předem odměřená)

Auricularia  
Liquida cutanea  
Oromucosalia  
Rectalia  
Spumae medicatae

# Parenterální přípravky – *revize D2021*

- sterilní tekuté, polotuhé nebo pevné přípravky - podány injekcí, infuzí nebo jako implantáty
  - *změny v kontextu 2.9.19 (odkaz na 5.17.2) + 2.9.20*
  - **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*
- **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 D2022*

- 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

	Oční kapky		Oční 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
    - v označení celkové množství LČ, uvolněná dávka/čas

# 1011 Náplasti (Emplastra) – revize 2021

- na neporušenou kůži
  - po **průniku** do kůže nebo **průchodu** kůží mají místní nebo systémový účinek po prodlouženou dobu
  - terapeutické systémy - **zásobník s membránou nebo matrice s LL**
  - kožní náplasti – místní účinek při pronikání LČ do kůže
  - transdermální náplasti - systémový účinek při pronikání LČ přes kůže
- zkoušení
  - disoluce (2.9.4)
  - transdermální: UDU (2.9.40), UCU (2.9.6)
- označování
  - celkové množství LČ v náplasti
  - dávka uvolněná za jednotku času
  - velikost plochy, z níž se LČ uvolňuje

# 3032 Léčivé náplasti (Emplastra medicata)

- 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 LČ, ochranná vrstva
- zkoušení
  - UDU (2.9.40)
  - UCU (2.9.6)
  - disoluce (2.9.4)
  - (sterilita)
- označování
  - přidané PML, sterilita

Děkuji za pozornost