



LÉKOVÉ FORMY A METODY FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

Zdenka Šklubalová

14.11.2017



ČL 2017



TAMPONA MEDICATA (1155) *REV 9.0*

- úprava definice
 - pevné jednodávkové přípravky
 - ke vložení do tělních dutin
 - **obvykle k dosažení místního účinku**

PULVERES ADSPERSORII (1166) *REV 9.0*

- vyškrtnutí textu v části označování
 - ~~že je přípravek určen pro zevní použití~~



OBSAHOVÁ STEJNOMĚRNOST JEDNODÁVKOVÝCH LÉKOVÝCH FOREM (2.9.6) *REV 9.0*

- stanoví se obsah LL u 10 jednotek vhodnou analytickou metodou
- zkouška A, B nebo C
 - vyškrtnutí příkladů LF u dílčích zkoušek
 - **bude uvedeno v monografii LF**
 - (některé tam chyběly, i když na UCU bylo odkazováno)



STEJNOMĚRNOST DÁVKOVÝCH JEDNOTEK (2.9.40) REV 9.1

- požadavkům UDU vyhovují
 - přípravky v 1d obalech = 1 dávka
- revize pro přípravky ke kožní aplikaci s ohledem na harmonizaci (kapitola 5.8)
 - požadavky nejsou aplikovány
 - **roztoky**, suspenze, emulze nebo gely v 1d obalech určených ke kožnímu podání
- nepožaduje se u multivitaminových, **jednosložkových vitaminových** přípravků a přípravků se stopovými prvky



STANOVENÍ MĚRNÉ PLOCHY POVRCHU PRŮNIKEM VZDUCHU (2.9.14)- REV 9.1

- metoda určení specifického povrchu (m^2/g)
- **drobná** změna u přístroje
 - skleněná permeační cela
 - skleněný manometr ve tvaru U-trubice
 - Manometr je upevněn ve vertikální poloze a až ke spodní značce je *naplněn kapalinou doporučenou výrobcem zařízení nebo vodou*



POZNÁMKY (1502) REV 9.2 GLOSSARY

- změny v definicích **DISPERZNÍCH SYSTÉMŮ**
- **disperze** je systém sestávající ze **2 a více fází**
 - **koloidní disperze**
 - částice **koloidní velikosti** (jmenovitý průměr **1 nm - 1 μm**)
 - „**jmenovitý průměr**“ (ne všechny částice jsou kulovité)
 - částice menší než 1 μm - menší pravděpodobnost sedimentace - Brownův pohyb
 - pevné, kapalné, plynné, včetně liposomů a nanosystémů
 - dispergovány v kontinuální fázi různého složení a/nebo stavu.
 - **suspenze**
 - pevné částice o jmenovitém průměru >1 μm
 - v tekuté nebo polotuhé kontinuální fázi (prakticky nerozpustné).
 - **emulze**
 - směs nejméně 2 kapalin - vzájemně nemísitelné.
 - kapičky o jmenovitém průměru >1 μm
 - menší ⇒ koloidní emulze
- **roztok**
 - homogenní (1 fázová) soustava - molekuly nebo ionty
 - pevné, kapalné nebo plynné látky



POZNÁMKY (1502) REV 9.2 GLOSSARY

- změny v definicích lékových forem **s modifikovaným uvolňováním**
 - LF s konvenčním („neřízeným“) uvolňováním
 - LF s řízeným uvolňováním (*modified-release*)
 - kde **zahájení, rychlost anebo místo** uvolňování jsou odlišné od konvenční LF při podání stejným způsobem
 - LF se zpožděným uvolňováním (*deleayed-release*)
 - = s řízeným uvolňováním, **obv. p.o.**
 - později než konvenční LF při podání stejným způsobem
 - **ve specifickém místě GIT**
 - LF s pulzním uvolňováním (*pulsatile release*)
 - = s řízeným uvolňováním,
 - **částech, přerušovaně**
 - LF s prodlouženým uvolňováním (*prolonged-release*)



POZNÁMKY (1502) *REV 9.2 GLOSSARY*

- změny v definicích
 - **vehikulum** (*vehicle*)
 - nosič LL v tekutém nebo **polotuhém** LP
 - složený z jedné nebo více pomocných látek
 - **základ** (*basis*)
 - Základ je alternativní termín pro vehikulum, nosič léčivé látky (léčivých látek) v polotuhém nebo pevném léčivém přípravku. Základ může být složený z jedné (jednofázový) nebo více pomocných látek (vícefázový).



STANDARDNÍ NÁZVY *REV 9.2*

- **Standardní názvy** (standard terms)
 - schválené termíny
 - popisují lékové formy, způsoby nebo metody podání
 - obalové položky (obaly, uzávěry a pomůcky sloužící k aplikaci přípravku)
 - jsou stanoveny ELK
 - a vydané ve zvláštní publikaci nazvané Standard Terms
 - určeny k použití v registračních přihláškách (MAA)
 - souhrnech údajů o přípravku (SPC)
 - označení na obalu
 - elektronické komunikaci.
 - dvojí účel
 - informace pacientům/uživatelům/předepisujícím lékařům
 - odlišení léčivých přípravků se stejným obchodním názvem



SYPNOST (2.9.16) FLOWABILITY

- dva články na hodnocení **sypnosti (toku)**, **tokových (sypných)** vlastností
- 2.9.16 vertikální tok pevných látek (např. prášků a granulí)
 - násypka s vhodným **úhlem** a **průměrem** hrdla
 - se stonkem nebo bez stonku
 - **otvor 12 mm, délka 12,5 cm!**
 - měří se **čas potřebný pro průtok (vysypání)** celého množství vzorku
 - **sypnost** v **sekundách a desetínách** sekundy **vztaženo ke 100 g** vzorku
 - tj. **čas potřebný pro průtok 100 g prášku výstupním otvorem s přesností na desetiny sekund**
 - **rozmezí hodnot**, jestliže se jednotlivé hodnoty liší od průměrné hodnoty o **více než ±10 %**
 - **graf** závislosti hmotnosti na době toku
 - **nekonečný čas**, jestliže vzorek neproteče celý (**selhání toku**)

2.9.36



TOK PRÁŠKU (2.9.36) POWDER FLOW

- specifikuje metody hodnocení **SYPNOSTI (TOKU)**
 - sypný úhel (*angle of repose, AOR*)
 - index stlačitelnosti (*compressibility index, CI*) nebo Hausnerův poměr (*Hausner ratio, HR*)
 - rychlost **vytékání sypání** otvorem (*flow rate through orifice*)
 - smyková cela (*shear cell*)
- uvádí důležité **experimentální předpoklady** a **doporučení** k metodám



TOK PRÁŠKU (2.9.36) AOR

- výsledky měření závislé na použitých metodách
 - problémy vznikají při
 - segregaci
 - **konsolidaci (zhutnění)**
 - provzdušňování prášku
- **statický AOR** – experimentální podmínky
 - vzdálenost násypky od základny
 - fixní nebo proměnlivá
 - průměr základny
 - fixní nebo proměnlivý
- **odtokový** sypný úhel (*drained*)
- **dynamický** sypný úhel



TOK PRÁŠKU (2.9.36) AOR

- statický AOR – experimentální podmínky
- deformace kužele padajícími částicemi
 - pomalá tvorba kužele
 - vrstvení na vrstvu prášku
 - základna s okrajem!
 - pohyb násypky vzhůru
 - bez otřesů
 - max 2 – 4 cm nad vrcholem kužele



TOK PRÁŠKU (2.9.36) SYPÁNÍ OTVOREM

- dynamické hodnocení sypnosti
 - jedna lepších metod
 - **kontinuální sledování** je nejlepší (zachycení nepravidelností v sypném chování)
- **rychlost sypání**
 - důležité faktory
 - typ zásobníku (válec, nálevka, násypka) + materiál
 - containers (cylinders, funnels, hoppers)
 - velikost (průměr!) a tvar otvoru
 - výška lože (vrstvy) prášku
 - metoda
 - čas pro vysypání 100 g
 - množství za 10 sekund
 - hmotnostní rychlost sypání (mass flow rate)
 - **hmotnost/čas (g/s)**
 - objemová rychlost sypání (volume flow rate)
 - **objem/čas (ml/s)**



volně
sypné



TOK PRÁŠKU (2.9.36) SYPÁNÍ OTVOREM

- rychlost sypání – **doporučený postup**
 - **výška** lože (vrstvy) prášku \gg průměr otvoru
 \Rightarrow rychlost nezávislá na výšce (hour-glass)
 - **válec s plochým dnem** – redukce vlivu stěny, podporuje „mass flow“
 - obecné požadavky
 - průměr otvoru je větší než šestinásobek průměru částic
 - průměr válce je větší než dvojnásobek průměru otvoru
- **Není žádoucí použít nálevku, zvláště se stonkem, protože rychlost průtoku pak bude určena průměrem a délkou stonku a také třením mezi stonkem a práškem**



TOK PRÁŠKU (2.9.36) SMYKOVÁ CELA

- základní studium tokového chování v **konsolidovaném** stavu (např. časový faktor)
 - řada výstupních informací
 - mez toku (yield loci) -závislost mezi **normálovým** (shear stress) a **smykovým** (shear strain) **napětím** (σ - τ)
 - úhel vnitřního tření
 - toková funkce, aj.
 - válcová (translační, lineární) cela – např. Jenike
 - rotační (prstencová, anulární) – např. Schulze
 - desková





D 2018



GUMMI MANDUCABILIA MEDICINALIA (1239) *REV 9.3*

- zahrnutí zkoušky disoluce mezi testy
 - provede se zkouška prokazující průběh uvolňování
 - vhodnou metodou, např. 2.9.25
- uchovávání – kde je vhodné chránit před vlhkostí a světlem



INSERTA INTRARUMINALIA (1228) *REV 9.3*

○ definice

- mohou být podány přežvýkavcům prostřednictvím vhodného zařízení
- mohou plavat na hladině bachorové tekutiny

○ testy pro základní (hlavní) dávkové jednotky (*constituent dosage units*)

- UDU (2.9.40)
- UMU (2.9.5)
- UCU (2.9.6)



LIQUIDA CUTANEA AD USUM VETERINARIUM (1808) *REV 9.3*

○ definice

- přípravky pro lokální nebo systémový účinek
- mohou být ve formě koncentrátů pro přípravu tekutých přípravků

○ Koupele pro namáčení struků

- obsahují jednu nebo více léčivých látek, zpravidla ve formě roztoků

○ Spreje na struky

- obsahují jednu nebo více léčivých látek, zpravidla ve formě roztoků

○ Omývadla na mléčnou žlázu

- obsahují jednu nebo více léčivých látek, zpravidla ve formě roztoků



OROMUCOSALIA (1807) REV 9.3

- obecné
 - změny především v odstranění duplicit u disolučních testů
 - označování – PML
- jednotlivé LF
 - roztoky na dásně
 - **tekuté, obvykle vícedávkové** přípravky
 - dávkované spreje – UDU (2.9.40) pouze pro roztoky, **pro sus a emul – Stejnoměrnost podané dávky**
 - polotuhé orální přípravky
 - hydrofilní gely, **krémy, masti** nebo pasty
 - specifické lokality – např. **dásně**
 - lisované pastilky – zkouška **disoluce** (2.9.3)
 - sublingvální a bukální tablety - zkouška **disoluce** (2.9.3)
 - mukoadhezivní přípravky - zkouška **disoluce** (2.9.3)
 - filmy dispergovatelné v ústech - zkouška **disoluce** (2.9.3)



LIQUIDA PERORALIA (0672) REV 9.3

- zkoušení
 - UDU – 1d roztoky, suspenze a emulze
 - UCU (2.9.6) – 1d suspenze nebo **emulze**
 - UM (2.9.5) – 1d **roztoky**
- dávka a dávková stejnoměrnost perorálních kapek
 - hmotnosti deseti obvyklých dávek (< 10 %)
 - pokud je v označení na obalu definována hmotnost nebo objem dávky
 - hmotnost 10 dávek max o 15 %
 - jmenovité hmotnosti deseti dávek
 - objem 10 dávek max o 15 %
 - jmenovitého objemu deseti dávek



LIQUIDA PERORALIA (0672) *REV 9.3*

○ definice

- Prášky a granule pro perorální roztoky a suspenze
 - k rekonstituci předepsanou kapalinou→tekuté p.o. přípravky
- Prášky pro perorální kapky
 - k rekonstituci předepsanou kapalinou→tekuté p.o. přípravky
- Prášky a granule pro sirupy
 - k rekonstituci předepsanou kapalinou→tekuté p.o. přípravky



TABULETTAE (0478) REV 9.3

- **Orální tbl** – přesun tbl. pro použití v **ústech** do článku Oromukosalia
- doplnění definice
 - válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité, s **hladkým** povrchem, hrany mohou být zkosené
- dělení tbl
 - tbl s dělicí rýhou pro účel dělení na dávky
 - pokud vyznačena dílčí dávka v SPC – sleduje se účinnost dělicí rýhy (během vývoje a validaci – průkaz UMU)
 - 30 tbl se rozlomí rukou na dávky, odebere se vždy 1 část/1 tbl
 - max 1 část 85 – 115%



TABULETTAE (0478) REV 9.3

- disoluce – vhodný test, např. 2.9.3
- vyškrtnuty opakující se informace o disoluci
 - např.
 - ~~u tablet připravených z granulí nebo částic s enterosolventním obalem se použije vhodná zkouška k ověření příslušného uvolňování léčivé látky (léčivých látek).~~
 - u acidirezist, s modif. uvolň.
- enterosolventní tbl (požadavky pro **obalené tbl**)
 - upřesnění definice
 - připraveny potažením tbl enterosolventním obalem
 - nebo z grn či částic s enterosolventním obalem
- perorální lyofilizáty
 - připraveny lyofilizací vodných tekutých nebo polotuhých přípravků
 - přípravky s rychlým uvolňováním
 - p.o. po rozpuštění v ústech slinami nebo pro rozpuštění před podáním



CAPSULAE (0016) - REV 9.4

- změna definice acidorezistentních tobolek
(*gastro-resistant coating*)
 - připraveny plněním tobolky částicemi nebo granulemi obalenými acidorezistentním potahem
 - tobolka je obalena acidorezistentním potahem
 - tobolka má acidorezistentní vlastnosti

promítne se i dalších
definic (grn, plv)



INHALANDA (0671) - REV 9.4

- prochází rozsáhlou revizí
- úprava definice:
 - přípravky pro inhalaci jsou **tekuté, polotuhé** nebo **pevné** přípravky určené k aplikaci do plic jako páry nebo aerosoly
- v souvislosti s typem mohou obsahovat
 - nosné plyny (propelenty), **kosolventy**, rozpuštědla, PML, **nosiče** (*carriers*), solubilizační a stabilizační PL, aj.
- na obalu
 - odměřená/předem odměřená dávka
 - počet dávek k dosažení minimální doporučené dávky (účinku)
 - celkový počet dávek



INHALANDA (0671) - REV 9.4

- Stejnoměrnost podané dávky z vícedávkového inhalátoru
 - hodnotí se **intra** a **inter**-obalová variabilita
 - INTER
 - 10 obalů –schema 3-4-3



INHALANDA (0671) - REV 9.4

- Úpravy a doplnění definic a testů
 - Přípravky k inhalaci **parou**
 - **tekutiny**, roztoky, suspenze, emulze nebo **polotuhé** či pevné přípravky ⇒ do horké vody ⇒ inhalace
 - Tekuté inhalační přípravky **k rozprašování**
 - příprava z prášků rekonstitucí v předepsané kapalině
 - nebulizéry
 - stlačený plyn, ultrazvuk, protlačování přes síto (extruze)
 - vhodná rychlost inhalace
 - depozice v plicích
 - pro **tekuté** přípravky (~~roztoky nebo suspenze~~) se stanoví distribuce velikosti **částic/kapiček**
 - testy
 - UDU (2.9.40) - roztoky, suspenze a emulze v 1d obalech (rostlinné vyjmuty)
 - UC (2.9.6) - suspenze a emulze v 1d obalech – zkouška B
 - UM (2.9.5) - roztoky v 1d obalech (20 obalů max $2 \pm 10\%$, $0 \pm 20\%$)



INHALANDA (0671) - REV 9.4

- Úpravy a doplnění definic a testů
 - Dávkované přípravky k inhalaci **v tlakovém** obalu
 - vyškrtnuta zkouška
 - ~~Pressurised metered-dose inhalers are tested for leakage~~
 - stejnoměrnost podané dávky (podle pokynů pro pacienta)
 - průměrná hodnota (**average mean**) v rozmezí 85 - 115 % hodnoty uvedené podané dávky
 - **těsnost obalu (*Leak rate*)** – nová zkouška
 - obal o známé hmotnosti (přesnost 0,001g) se nechá ve svislé poloze stát určenou dobu (přesnost 30 min)
 - T 25,0 ± 2,0 °C
 - nejméně 3 dny
 - určí se ztráta hmotnosti (mg) = **životnost obalu (*shelf life*)**

$$730 \cdot \text{životnost v měsících/t} \cdot (M_1 - M_2)$$

- méně než 10 % jmenovité hmotnosti naplnění obalu

INHALANDA (0671) - REV 9.4

- Úpravy a doplnění definic a testů
 - Dávkované přípravky k inhalaci **v netlakovém** obalu (dechem řízené)
 - stejnoměrnost podané dávky (podle pokynů pro pacienta)
 - průměrná hodnota (**average mean**) v rozmezí 85 - 115 % hodnoty uvedené podané dávky
 - Prášky k inhalaci
 - změna definice
 - v 1d nebo vícedávkových obalech
 - dávka z předplněných tobolek (**inhalátory s předem odměřenou dávkou**) nebo ze zásobníku (**inhalátory s dávkovacím zařízením**)
 - mohou obsahovat vhodné **nosiče**



OSTATNÍ REVIZE

- Praeparata pharmaceutica (2619) *rev 9.5*
 - změna názvu na „Pharmaceutica“
 - v CZ zůstává , Pharmaceutica je synonymum
- změny ve zkouškách obalů
 - 3.1.4 Polyethylen bez přísad pro obaly parenterálních a očních přípravků *rev 9.2*
 - 3.1.5 Polyethylen s přísadami pro obaly parenterálních a očních přípravků *rev 9.4*
 - 3.1.6 Polypropylen pro obaly a uzávěry parenterálních a očních přípravků *rev 9.4*
 - 3.1.7 Poly(ethylen – vinyl-acetát) pro obaly a hadičky přípravků parenterální výživy *rev 9.2*
 - 3.2.9 Pryžové uzávěry obalů na vodné, práškové a lyofilizované parenterální přípravky *rev 9.5*



CHYSTANÉ ZMĚNY

- zrněné prášky
 - budou zahrnovat i tzv. „minitablety“ – 1 dávka=sáček
- hodnocení kontaminace částicemi
 - 2.9.20 viditelné nečistoty
 - filozofický problém: practically free from particles
 - 2.9.19pod hranicí viditelnosti
 - intravitreální přípravky
 - **2.9.53 Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti pro oční a další neinjekční přípravky**
NOVÝ
 - pro oční pro poranění, chirurgický zákrok
- nové limity BET pro intravitreální a pro veterinární přípravky
- monografie náplastí – **sloučení** do 1 článku
- nová monografie – **intravesikulární přípravky**





DĚKUJI ZA POZORNOST

Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

katedra Farmaceutické technologie

zdenka.sklubalova@faf.cuni.cz