Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Projekt pt.: „STUDENCI HIPOKRATESA - kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej” w ramach programu Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego 2021-2027 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego Plus, nr umowy: FERS.01.05-IP.08-0335/23-00

Przedmiot: Farmakologia z toksykologią
Forma zajęć: ćwiczenia

Zagadnienie 1

Dostępność farmaceutyczna metronidazolu z tabletek

Opracowanie zawiera:

1. Wstęp teoretyczny dotyczący badania dostępności farmaceutycznej
2. Opis przebiegu ćwiczenia
3. Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku wg FP XIII
4. Monografia: *Metronidazoli tabulettae* FP VI
5. Zdjęcia aparatury wykorzystywanej do ćwiczeń
6. Protokół do ćwiczenia
7. Literatura

Wprowadzenie

Postać leku traktować można jako układ dostarczający substancję leczniczą do określonego miejsca organizmu, przez określony czas, w celu wywołania efektu terapeutycznego lub profilaktycznego. Lek powinien być skuteczny, bezpieczny i należytej jakości. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna charakteryzują jakość leku w sposób najpełniejszy. Uwzględniają cechy decydujące o właściwościach terapeutyczno-farmakologicznych leku [1].

Metodyka badania dostępności farmaceutycznej

Niezależnie od rodzaju tabletek doustnych stosuje się te same aparaty i zbliżoną metodykę badania. Badanie prowadzi się w jednym z trzech aparatów, których opisy podane są w farmakopeach. Są to aparaty: koszyczkowy, łopatkowy i przepływowy [1,3,4].

Tab. Typy aparatów przeznaczonych do badania uwalniania substancji leczniczych z doustnych postaci leku [1]

Aparat	Najczęściej stosowana szybkość mieszania/przepływu	Badane postacie leku
Łopatkowy	50-100 obr./min	Tabletki
Koszyczkowy	100 obr./min	Kapsułki, tabletki flotacyjne i wolno rozpadające się
Przepływowy	4-16 ml/min	Formy zawierające substancje trudno rozpuszczalne, zawiesiny, mikrosfery

Warunki badania

Farmakopee charakteryzują ogólne warunki badań z użyciem poszczególnych aparatów. Konieczne jest ustalenie następujących parametrów:

1. rodzaj płynu do uwalniania,
2. objętość płynu do uwalniania,
3. temperatura,
4. szybkość obrotów mieszadła lub koszyczka lub szybkość przepływu płynu,
5. czas prowadzenia badania i pobierania próbek płynu akceptorowego,
6. wymagana ilość tabletek użytych do badania.

Wszystkie powyższe parametry mogą podlegać zmianom w zależności od rodzaju preparatu, co uregulowane jest odpowiednimi zaleceniami w monografiach szczegółowych, jedynie temperatura jest ustalona i musi zawierać się w zakresie 36,5 – 37,5°C.

Znaczenie badania dostępności farmaceutycznej

W celu odpowiedniego zaprojektowania i wykonania testu uwalniania oraz właściwej interpretacji wyników należy rozumieć jego istotę, przeznaczenie i potencjalną korelację z wynikami uwalniania w warunkach *in vivo*.

Test uwalniania musi zostać indywidualnie zaprojektowany, w zależności od celu jaki ma zostać osiągnięty. Celem może być:

- kontrola jakości,

- korelacja *in vivo-in vitro* (IVIV)

- wykazanie równoważności biologicznej.

Podstawowe definicje i pojęcia [1, 2]

Biofarmacja – nauka, która zajmuje się opisywaniem losów leku w ustroju – od momentu aplikacji do wydalania.

Dostępność farmaceutyczna – mierzona w warunkach in vitro ilość substancji leczniczej uwalniającej się z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie oraz szybkość z jaką ten proces zachodzi.

Dostępność biologiczna – oznacza szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej lub ugrupowania czynnego terapeutycznie z postaci leku do krążenia ogólnego (charakteryzowana jest przez 3 parametry: AUC, c_{max} i t_{max}).

Równoważność farmaceutyczna leków – leki są równoważne farmaceutycznie, jeśli zawierają identyczną ilość tej samej substancji leczniczej lub kilku substancji leczniczych, w tych samych postaciach leku, o porównywalnych parametrach.

Współczynnik różnicy i podobieństwa:

Porównanie profili uwalniania może być prowadzone różnymi metodami. Powszechnie zalecane i najczęściej stosowane są metody opierające się na obliczaniu współczynnika zmienności (różnicy) – fr i współczynnika podobieństwa – fp (wzory załącznik 4). Przyjmuje się, że profile uwalniania są identyczne, gdy wartość fr mieści się w granicach od 0 do 15, zaś wartość fp mieści się pomiędzy 50 a 100.

Cel ćwiczenia:

Badanie uwalniania substancji czynnej z tabletek zawierających metronidazol.

Przebieg ćwiczenia:

Materiał do badań:

- tabletki z metronidazolem 250 mg substancji czynnej

Aparatura:

- aparat do wyznaczania dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z tabletek (Erweka DT 126 light), tutaj zlewki
- spektrofotometr UV-VIS (Shimadzu MultiSpec-1501)
- pH-metr (Hanna instruments HI 221)

Sprzęt:

- pipety z nasadkami
- zlewki
- kolby miarowe
- cylindry á 1000 ml
- kuwety ze szkła optycznego d = 1 cm

Odczynniki:

- kwas solny (3,6 g/l)
- woda destylowana

Ustalenie warunków badania:

1. rodzaj płynu do uwalniania
    - kwas solny (3,6 g/l)
2. objętość płynu do uwalniania
    - 900 ml (w każdej zlewce)
3. temperatura
    - 37°C
4. czas prowadzenia badania i pobierania próbek płynu akceptorowego:
    - 2 godz. (pobieranie próbek po 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min)
5. wymagana ilość tabletek użytych do badania:
    - 4 tabletek (po 1 na każdą grupę ćwiczeniową)

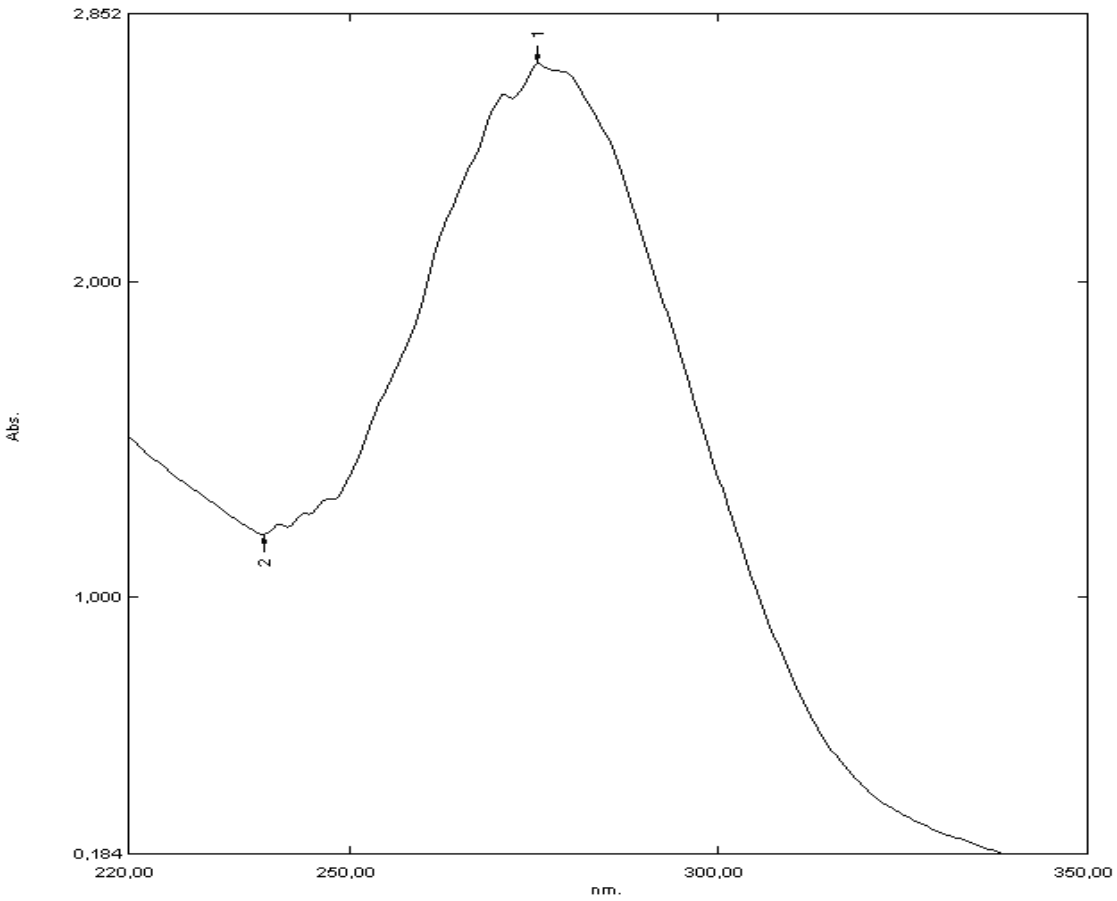
Tok postępowania:

Do zbiornika (zlewki) odmierzyć i wlać 900 ml kwasu solnego (3,6 g/l). Poczekać aż roztwór osiągnie temperaturę 37°C.

Po uzyskaniu temperatury 37°C i ustawieniu stałej wartości mieszadła magnetycznego umieścić tabletki z metronidazolem w zlewkach i rozpocząć badanie. Tabletki powinny w jednakowym czasie zanurzyć się w roztworze. Student powinien pobierać 2 ml eluatu w ustalonych odstępach czasu. Eluat przed dalszym wykorzystaniem do badania w spektrofotometrze należy rozcieńczyć uzupełniając go do 10 ml roztworem kwasu, wymieszać. Zmierzyć absorbancję roztworu na spektrofotometrze w kuwecie d = 1 cm przy długości fali λ = 276 nm wobec próby kontrolnej: kwas solny (3,6 g/l).

Uwaga! Długość fali użyta do badania spektrofotometrycznego ustalona wcześniej przez prowadzących ćwiczenia. Wyniki przedstawiono poniżej:

Ryc.: Wykres ze spektrofotometru przedstawiający widmo z zakresu długości fali 220-350 nm



Wykonać krzywą wzorcową. Stężenie wyjściowe roztworu 100 mg/l. Przygotować następujące stężenia: 6,25 mg/l; 12,5 mg/l; 25 mg/l; 50 mg/l; 100 mg/l. Zmierzyć absorbancję przy długości fali 276 nm. Wyniki zanotować

w protokole dołączonym do ćwiczenia. Narysować krzywą kalibracyjną (MS Excel). Obliczyć równanie krzywej i R^2 (MS Excel). Korzystając z otrzymanego równania krzywej i otrzymanych absorbancji z eluatów pobieranych przez studentów ze zlewek – obliczyć stężenie. Wyniki zanotować w tabelkach w protokole dołączonych do ćwiczenia. Na papierze logarytmicznym (protokół) narysować krzywą zależności stężenia od czasu. Obliczyć %D (procent uwolnionej dawki w porównaniu do dawki deklarowanej), fr (współczynnik różnicy) i fp (współczynnik podobieństwa). Zinterpretować otrzymane wyniki. Odpowiedzieć na pytania (ok. 3 pytania związane z tematyką ćwiczeń) zadane przez prowadzącego zajęcia na koniec ćwiczeń. Protokół do ćwiczeń oddać pod koniec ćwiczeń lub dnia następnego. **Nie zastosowanie się do tych wymagań będzie równoznaczne z niezaliczeniem ćwiczeń!**

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

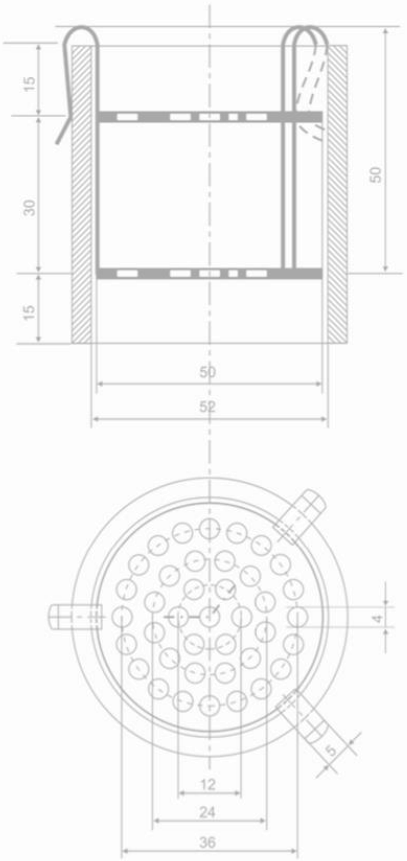
Załącznik nr 1

Metody badania postaci leku

Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku

Farmakopea Polska XIII, t.I, s.449-454

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich



Ryc. 2.9.2.-1. *Aparat do badania czasu rozpadu doodbytniczych i dopochwowych stałych postaci leku Wymiary w milimetrach*

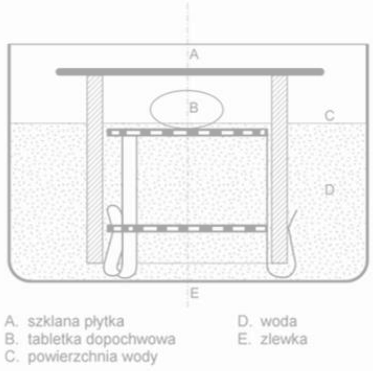
cza się w oddzielnych zlewkach poj. co najmniej 4 L, wypełnionych wodą o temp. 36–37°C, jeżeli nie podano inaczej. Aparaty mogą być też umieszczone razem w jednym zbiorniku poj. co najmniej 12 L. Zlewka jest połączona z mieszadłem wolnoobrotowym i urządzeniem, które utrzymuje cylindry w pozycji pionowej, co najmniej 90 mm poniżej powierzchni wody i umożliwia ich odwracanie bez wyjmowania z wody.

PROCEDURA DLA DOODBYTNICZYCH I DOPOCHWOWYCH STAŁYCH POSTACI LEKU INNYCH NIŻ TABLETKI DOPOCHWOWE

Badać 3 jednostki preparatu. Położyć każdą jednostkę na dolnym krążku metalowego zestawu, który należy umieścić w cylindrze i zabezpieczyć. Aparaty odwracać co 10 min. We wskazanym czasie dokonać oceny próbek. Wymagania badania są spełnione, jeżeli wszystkie próbki badane uległy rozpadowi.

PROCEDURA DLA TABLETEK DOPOCHWOWYCH

Użyć aparat opisany powyżej, odwracając go tak, aby spoczywał na zaczepach sprężynowych (patrz ryc. 2.9.2.-2). Umieścić aparat w zlewce o odpowiedniej średnicy, napełnionej wodą o temp. 36–37°C do poziomu nieco poniżej górnego perforowanego krążka. Używając pipety dodać wodę do poziomu, który zapewnia całkowite pokrycie



Ryc. 2.9.2.-2. *Aparat do badania czasu rozpadu tabletek dopochwowych*

cienką warstwą otworów w krążku. Badać 3 tabletki dopochwowe. Umieścić każdą z nich na górnym krążku aparatu i przykryć aparat szklaną płytką w celu utrzymania odpowiedniej wilgotności. We wskazanym czasie dokonać oceny próbek. Wymagania badania są spełnione, jeżeli wszystkie próbki badane uległy rozpadowi.

01/2023:20903

2.9.3. UWALNIANIE SUBSTANCJI CZYNNEJ ZE STAŁYCH POSTACI LEKU[1]

Badanie służy określeniu zgodności z wymaganiami dotyczącymi szybkości uwalniania substancji czynnej (czynnych) ze stałych doustnych postaci leku. W tym rozdziale jednostką postaci leku jest jedna tabletka lub jedna kapsułka, albo inna określona ilość.

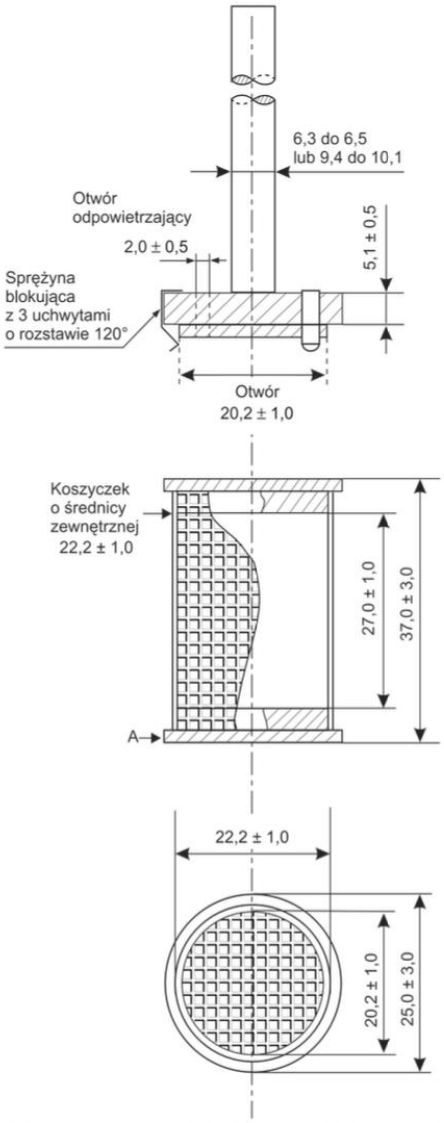
APARAT

Aparat 1 (Aparat koszyczkowy). Zestaw składa się z następujących elementów: zlewki, która może być przykrywana, wykonanej ze szkła lub innego obojętnego przezroczystego materiału[2]; silnika; wałka napędowego i cylindrycznego koszyczka (element mieszający). Zlewka jest częściowo zanurzona w odpowiedniej łaźni wodnej o właściwych rozmiarach lub jest ogrzewana za pomocą odpowiedniego urządzenia np. płaszcza grzejnego. Łaźnia wodna lub urządzenie grzewcze pozwala na utrzymanie wewnątrz zlewki temp. 37 ± 0,5°C, gdy podczas badania płyn do uwalniania pozostaje w stałym łagodnym ruchu. Żaden z elementów zestawu, ani też środowisko, w którym zestaw jest umieszczony nie przyczyniają się do znaczącego ruchu, wstrząsów lub wibracji, poza tymi jakie są wywołane przez łagodnie obracający się element mieszający. Wskazane jest, aby podczas badania aparat umożliwiał obserwację jednostki preparatu i elementu mieszającego. Zlewka jest cylindryczna, okrągłodenna, poj. 1 L. Jej wysokość wynosi 160–210 mm, a średnica wewnętrzna 98–106 mm. Jej ściany u góry posiadają kołnierz. Może być użyta dopasowana pokrywa, aby zmniejszyć parowanie[3]. Wałek mieszadła jest ustawiony tak, że obraca się łagodnie bez znaczącego chybotania, które mogłoby wpływać na wyniki, a jego oś w żadnym punkcie nie odbiega więcej niż 2 mm od pionowej osi zlewki. Stosowane jest urządzenie regulujące, które pozwala na wybór prędkości obrotów mieszadła i utrzymanie określonej prędkości w zakresie ± 4%.

[1] Rozdział ten został poddany procesowi harmonizacji wymagań farmakopealnych. Patrz rozdział *5.8. Harmonizacja wymagań farmakopealnych.*
[2] Materiał nie może absorbować, reagować, ani interferować z badanym preparatem.
[3] Jeżeli jest użyta pokrywa, posiada ona odpowiednie otwory pozwalające na wprowadzenie termometru i pobranie próbek.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

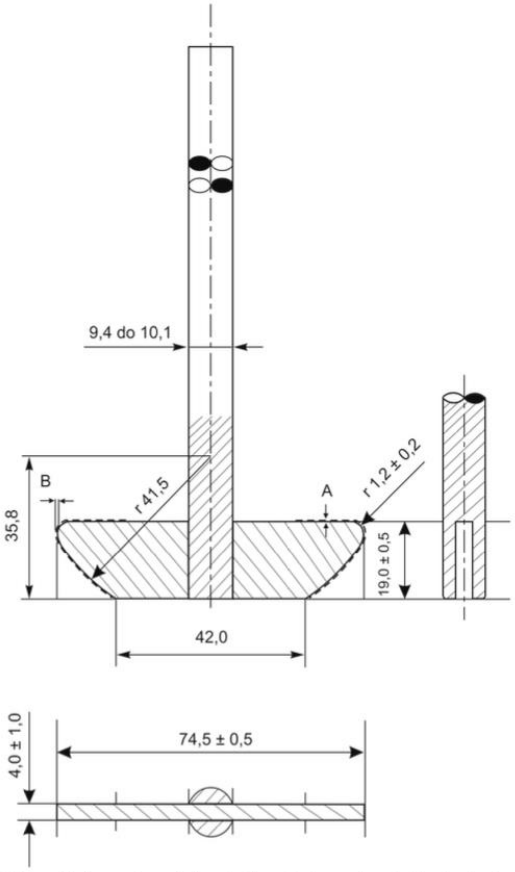


1) Siatka ze spawanym szwem: drut o średnicy 0,22–0,31 mm, oczka siatki 0,36–0,44 mm. Po zespawaniu siatka może ulec niewielkiej zmianie.
2) Gdy element z zamontowanym koszyczkiem obraca się względem środkowej osi, dopuszcza się maksymalne odchylenie A 1,0 mm.

Ryc. 2.9.3.-1. *Aparat 1, koszyczek elementu mieszającego*
Wymiary w milimetrach

Elementy układu mieszającego, wałek i koszyczek, są wykonane ze stali nierdzewnej, typ 316 lub równoważny, zgodnie z opisem podanym na ryc. 2.9.3.-1.

Można użyć koszyczek pozłacany warstwą o grubości ok. 2,5 µm (0,0001 cala). Jednostkę postaci leku umieszcza się w suchym koszyczku na początku każdego badania. W trakcie badania jest utrzymywana odległość 25 ± 2 mm pomiędzy wewnętrzną powierzchnią dna zlewki i dnem koszyczka.



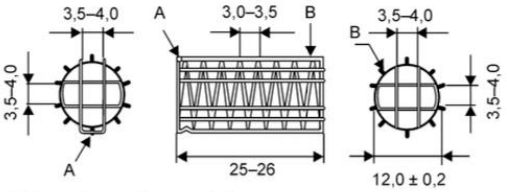
Gdy część obraca się względem środkowej osi, wymiary A i B nie ulegają zmianie więcej niż o 0,5 mm. Dopuszcza się odchylenia ± 1,0 mm, jeżeli nie określono inaczej.

Ryc. 2.9.3.-2. *Aparat 2, łopatka elementu mieszającego*
Wymiary w milimetrach

Aparat 2 (Aparat łopatkowy). Użyć zestawu aparatu 1 z tym, że elementem mieszającym jest mieszadło składające się z łopatki i wałka. Wałek mieszadła jest ustawiony tak, że obraca się łagodnie bez znaczącego ruchu, który mógłby wpływać na wyniki, a jego oś w żadnym punkcie nie odbiega więcej niż 2 mm od pionowej osi zlewki. Pionowa środkowa linia łopatki przebiega przez oś wałka tak, że krawędź dolna łopatki zrównuje się z dolnym końcem wałka. Łopatka spełnia wymagania podane na ryc. 2.9.3.-2. W trakcie badania utrzymywana jest odległość 25 ± 2 mm pomiędzy dolną krawędzią łopatki a wewnętrzną powierzchnią dna zlewki. Sztywna łopatka, z metalu lub odpowiedniego obojętnego tworzywa, stanowi z wałkiem jedną całość. Może być zastosowana odpowiednia dwuczęściowa konstrukcja, pod warunkiem, że połączenie jest trwałe podczas badania. Łopatka mieszadła i wałek mogą być pokryte odpowiednią powłoką, w celu zapewnienia obojętnej powierzchni. Zanim włączone zostanie mieszanie, pozwala się na opadnięcie jednostki postaci leku na dno zlewki. Do postaci leku, które ulegają flotacji można dołączyć mały element z obojętnego tworzywa, jak np. drucianą spiralę o nie więcej niż kilku skrętach. Przykładowy obciążnik jest również przedstawiony na ryc. 2.9.3.-3. Można użyć innych zwalidowanych obciążników.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich



A: klamra z kwasoodpornego drutu
B: szkielet z kwasoodpornego drutu

Ryc. 2.9.3.-3. *Przykładowy obciążnik*
Wymiary w milimetrach

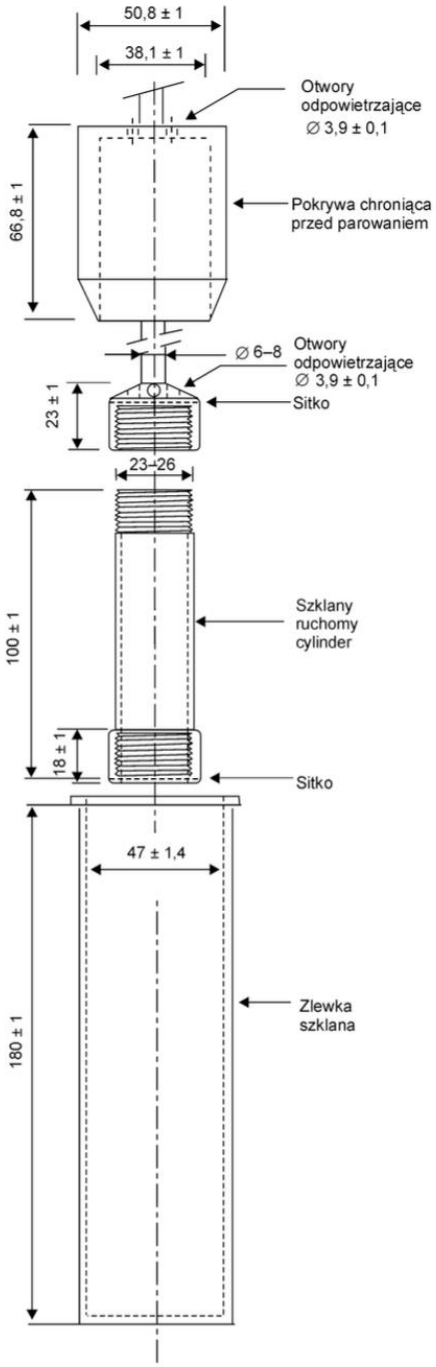
Aparat 3 (Aparat z ruchomym cylindrem). W skład aparatu wchodzi zestaw cylindrycznych płaskodennych szklanych zlewek; zestaw szklanych cylindrów poruszających się ruchem posuwisto-zwrotnym; oprawki z obojętnego materiału (stal nierdzewna typ 316 lub inny odpowiedni materiał); sitka wykonane z odpowiedniego nieadsorbującego i niereagującego tworzywa, przystosowane do umieszczenia u góry i u dołu ruchomych cylindrów; silnik z układem napędowym wprowadzającym cylindry w pionowy ruch posuwisto-zwrotny wewnątrz zlewek oraz, jeżeli to konieczne, przesuwający cylindry poziomo pomiędzy kolejnymi rzędami zlewek. Zlewki są częściowo zanurzone w odpowiedniej łaźni wodnej o stosownych wymiarach, utrzymującej podczas badania temp. 37 ± 0,5°C. Żaden z elementów zestawu, ani też środowisko, w którym zestaw jest umieszczony nie przyczyniają się do znaczącego ruchu, wstrząsów lub wibracji, poza tymi jakie są wywołane przez łagodnie przesuwający się pionowo cylinder. Stosuje się urządzenie, które pozwala na wybór i trzymanie prędkości ruchu posuwisto-zwrotnego zgodnie z zaleconą prędkością zanurzania, przy odchyleniu najwyżej ± 5%. Wskazane jest, aby aparat umożliwiał obserwację jednostek preparatu i ruchomych cylindrów. Zlewki są zaopatrzone w pokrywę zapobiegającą parowaniu, umieszczaną na nich podczas prowadzenia badania. Elementy spełniają wymagania dotyczące wymiarów podane na ryc. 2.9.3.-4, jeżeli nie określono inaczej.

Aparat 4 (Aparat przepływowy). Zestaw składa się ze zbiornika płynu do uwalniania, pompy, komory przepływowej i łaźni wodnej utrzymującej temperaturę płynu do uwalniania 37 ± 0,5°C. Należy zastosować komorę o zaleconych rozmiarach.

Pompa tłoczy płyn do uwalniania w górę, przez komorę przepływową. Pompa zapewnia przepływ w zakresie od 240 mL/h do 960 mL/h, przy standardowej szybkości przepływu 4 mL/min, 8 mL/min lub 16 mL/min. Uzyskiwany przepływ musi być stały (± 5% deklarowanej szybkości), charakteryzujący się sinusoidalnym profilem o pulsacji 120 ± 10 pulsów/min. Można zastosować również pompę bez pulsacji. Postępowanie w badaniu uwalniania substancji czynnej z użyciem komory przepływowej musi być charakteryzowane z uwzględnieniem szybkości i, jeżeli dotyczy, pulsacji.

Komorę przepływową (patrz ryc. 2.9.3.-5 i 2.9.3.-6) zbudowaną z przezroczystego obojętnego materiału instaluje się pionowo, z układem filtracyjnym, który zapobiega wypływaniu nierozpuszczonych cząstek z górnej części komory; standardowo średnica komory wynosi 12 mm lub 22,6 mm; stożek w dole komory wypełnia się zwykle małymi szklanymi kulkami o średnicy ok. 1 mm, z jedną kulką o średnicy ok. 5 mm umieszczoną na spodzie i zabezpieczającą wlot płynu; dostępny jest uchwyt tabletki (patrz ryc. 2.9.3.-5 i 2.9.3.-6) do umiejscowienia specjalnych postaci leku w komorze. Komora jest zanurzona w łaźni wodnej utrzymującej temp. 37 ± 0,5°C.

Do zmontowania komory służy mechanizm zaciskowy i dwie uszczelki typu O-*ring*. Pompa jest oddzielona od reszty zestawu do uwalniania w celu jego ochrony przed pochodzącymi z niej wibracjami. Pompa nie może być umieszczona wyżej niż zbiorniki płynu do uwalniania. Przewody są możliwie jak najkrótsze. Powinny być wykonane z odpowiedniego obojętnego materiału,



Ryc. 2.9.3.-4. *Aparat 3, zlewka szklana i ruchomy cylinder*
Wymiary w milimetrach

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

np. politetrafluoroetylenu, o średnicy wewnętrznej 1,6 mm, ze złączami kołnierzowymi również z materiału obojętnego.

Przydatność aparatu. Ocena przydatności aparatu do wykonania badania uwalniania musi uwzględniać zgodność wymiarów w granicach tolerancji jak podano na rycinach. Dodatkowo, parametry krytyczne badania, które należy okresowo kontrolować podczas użycia to m.in. objętość i temperatura płynu do uwalniania, prędkość obrotów (Aparat 1 i 2), prędkość zanurzania (Aparat 3) i szybkość przepływu płynu do uwalniania (Aparat 4).

Należy okresowo oceniać prawidłowość działania aparatu do uwalniania.

PROCEDURA

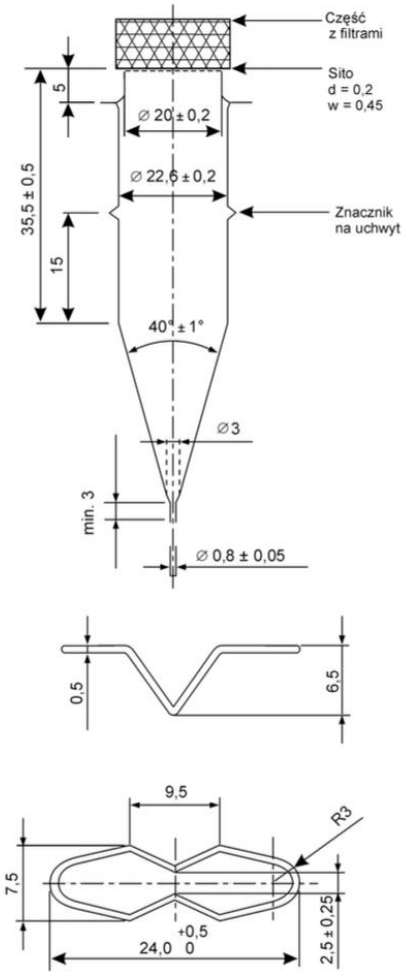
APARAT 1 I 2

Postacie leku o szybkim uwalnianiu

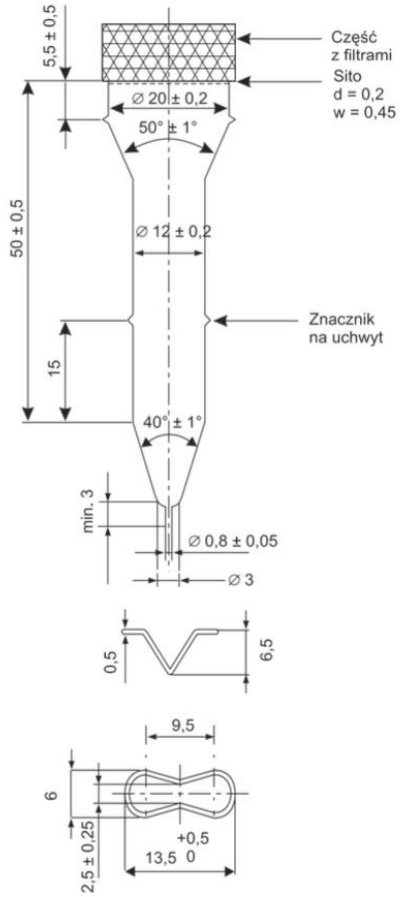
Procedura. Umieścić ustaloną objętość (± 1%) płynu do uwalniania w zlewce wskazanego aparatu. Zmontować aparat, doprowadzić temperaturę płynu do 37 ± 0,5°C, usunąć termometr. ◊Badanie można również prowadzić przy zamontowanym termometrze, pod warunkiem, że wykazano uzyskanie takich samych wyników jak w zestawie bez termometru.◊

Umieścić w aparacie jedną jednostkę preparatu, dbając by z jej powierzchni zostały usunięte pęcherzyki powietrza. Uruchomić aparat z ustaloną prędkością mieszania. W ustalonych przedziałach czasowych lub w każdym z ustalonych punktów czasowych pobierać próbki z przestrzeni w połowie pomiędzy powierzchnią płynu do uwalniania i górną krawędzią koszyczka lub łopatki, nie bliżej niż 1 cm od ściany zlewki. Jeżeli zalecone jest kilkakrotne pobieranie próbek, zastąpić pobrany do analizy płyn równą objętością świeżego płynu do uwalniania o temp. 37°C lub, gdy można wykazać, że nie jest konieczne uzupełnianie płynu do uwalniania, uwzględnić w obliczeniach zmianę objętości płynu. Podczas badania pozostawić zlewki przykryte i kontrolować w odpowiednich odstępach czasu temperaturę płynu do uwalniania. Wykonać analizę płynu odpowiednią metodą[4]. Powtórzyć badanie dla kolejnych jednostek preparatu.

[4] Pobrane próbki sączy się natychmiast po pobraniu, o ile nie wykazano, że sączenie nie jest konieczne. Użyć sączek obojętny, który nie powoduje adsorpcji substancji czynnej, ani nie zawiera ekstrahujących się substancji, które interferowałyby podczas analizy.



Ryc. 2.9.3.-5. *Aparat 4, duża komora do tabletek i kapsułek (góra) oraz uchwyt na tabletkę dla dużej komory (dół)*
Wymiary w milimetrach, jeżeli nie określono inaczej



Ryc. 2.9.3.-6. *Aparat 4, mała komora do tabletek i kapsułek (góra) oraz uchwyt na tabletkę dla małej komory (dół)*
Wymiary w milimetrach, jeżeli nie określono inaczej

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Jeżeli stosowane jest urządzenie do automatycznego pobierania próbek lub aparat jest modyfikowany w inny sposób, konieczne jest potwierdzenie, że zmodyfikowany aparat pozwala uzyskać takie same wyniki jak aparat opisany w tym rozdziale.

Płyn do uwalniania. Stosuje się odpowiedni płyn do uwalniania. Podana objętość odnosi się do mierzonej w temperaturze od 20°C do 25°C. Jeżeli płyn do uwalniania jest roztworem buforowym, doprowadzić pH do wskazanej wartości z tolerancją ± 0,05 jednostki. Rozpuszczone gazy mogą powodować powstawanie pęcherzyków, co może wpływać na wyniki badania. W takich przypadkach rozpuszczone gazy muszą być usunięte przed badaniem [5].

Czas. Gdy zalecony jest pojedynczy punkt czasowy, badanie można zakończyć w krótszym czasie, jeżeli spełnione jest wymaganie uwolnienia minimalnej ilości substancji. Próbki mają być pobrane tylko w ustalonych punktach czasowych, z tolerancją ± 2%.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Procedura. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu.

Płyn do uwalniania. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu.

Czas. Punkty czasowe badania, zazwyczaj trzy, wyrażone są w godzinach.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Procedura. Stosować metodę A lub metodę B.

Metoda A

- *Faza kwasu.* Umieścić w zlewce 750 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM* i zmontować aparat. Temperaturę płynu do uwalniania doprowadzić do 37 ± 0,5°C. Umieścić w aparacie 1 jednostkę postaci leku, przykryć zlewkę i uruchomić aparat z zaleconą prędkością. Po 2 h badania w *kwasie solnym (0,1 mol/L) RM* pobrać próbkę płynu i natychmiast postępować, jak wskazano w części „Faza buforu”. Wykonać analizę próbki odpowiednią metodą oznaczania.
- *Faza buforu.* Zakończyć dodawanie buforu i ustalanie pH w czasie 5 min. Przy aparacie pracującym z podaną prędkością, dodać do płynu w zlewce 250 mL roztworu *dwunastowodnego fosforanu trisodu OD* (0,20 mol/L) o temp. 37 ± 0,5°C. Jeżeli to konieczne, doprowadzić do pH 6,8 ± 0,05 stosując *kwas solny (2 mol/L) OD* lub roztwór *wodorotlenku sodu (2 mol/L) OD*. Kontynuować badanie przez 45 min lub przez zalecony czas. Na koniec tego okresu pobrać próbkę płynu i wykonać analizę odpowiednią metodą oznaczania.

Metoda B

- *Faza kwasu.* Umieścić w zlewce 1000 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM* i zmontować aparat. Temperaturę płynu do uwalniania doprowadzić do 37 ± 0,5°C. Umieścić w aparacie 1 jednostkę postaci leku, przykryć zlewkę i uruchomić aparat z zaleconą prędkością. Po 2 h badania w *kwasie solnym (0,1 mol/L) RM* pobrać próbkę płynu i natychmiast postępować, jak wskazano w części „Faza buforu”. Wykonać analizę próbki odpowiednią metodą oznaczania.
- *Faza buforu.* Na tym etapie postępowania użyć buforu doprowadzonego do temp. 37 ± 0,5°C. Usunąć kwas ze zlewki i dodać 1000 mL buforu fosforanowego o pH 6,8 przygotowanego przez zmieszanie 3 objętości *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM* z 1 objętością roztworu *dwunastowodnego fosforanu trisodu OD* (0,20 mol/L) i doprowadzając pH, jeżeli to konieczne, do 6,8 ± 0,05 *kwasem solnym (2 mol/L) OD* lub roztworem *wodorotlenku sodu (2 mol/L) OD*. Wymianę płynu można też prowadzić usuwając z aparatu zlewkę zawierającą kwas i zastępując ją inną, zawierającą bufor, a następnie przenosząc jednostkę badanego leku do zlewki z buforem. Kontynuować badanie przez 45 min lub przez zalecony czas. Na koniec tego okresu pobrać próbkę płynu i wykonać analizę odpowiednią metodą oznaczania.

Czas. Jeżeli nie określono inaczej, wszystkie punkty czasowe powinny być zgodne z zaleconymi, z tolerancją ± 2%.

APARAT 3

Postacie leku o szybkim uwalnianiu

Procedura. W każdej ze zlewek aparatu umieścić przepisaną objętość (± 1%) płynu do uwalniania. Zmontować aparat, doprowadzić płyn do uwalniania do temp. 37 ± 0,5°C i usunąć termometr. W każdym z ruchomych cylindrów umieścić po 1 jednostce preparatu zwracając uwagę, aby zostały usunięte pęcherzyki powietrza z powierzchni każdej badanej jednostki i natychmiast uruchomić aparat jak zalecono. Podczas przesuwu w górę i w dół ruchome cylindry poruszają się na drodze 9,9–10,1 cm. W ustalonych przedziałach czasowych lub w każdym zaleconym punkcie czasowym podnieść ruchome cylindry i pobrać porcję płynu ze środkowej strefy pomiędzy powierzchnią płynu do uwalniania i dnem każdej zlewki. Wykonać analizę jak zalecono. Jeżeli to konieczne, powtórzyć badanie z użyciem kolejnych jednostek preparatu.

Pobraną do analizy próbkę zastąpić równą objętością świeżego płynu do uwalniania o temp. 37°C lub w obliczeniach uwzględnić zmianę objętości, gdy można wykazać, że uzupełnienie płynu jest niekonieczne. Podczas badania zlewkę pozostawić przykrytą pokrywą zapobiegającą parowaniu i w odpowiednim czasie kontrolować temperaturę płynu do uwalniania.

Płyn do uwalniania. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

Czas. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Procedura. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 3.

Płyn do uwalniania. Postępować jak podano dla postaci leku o przedłużonym uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

Czas. Postępować jak podano dla postaci leku o przedłużonym uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Procedura. Postępować jak podano dla postaci leku o opóźnionym uwalnianiu w metodzie B, Aparat 1 i 2, stosując jeden rząd zlewek dla fazy kwasu i kolejny rząd zlewek dla fazy buforu oraz zaleconą objętość płynu (zwykle 300 mL).

Czas. Postępować jak podano dla postaci leku o opóźnionym uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

APARAT 4

Postacie leku o szybkim uwalnianiu

Procedura. Do wskazanej komory wprowadzić szklane kulki. Jedną jednostkę preparatu umieścić na powierzchni kulek lub, jeżeli zalecono, w uchwycie z drutu. Zamontować element z filtrami i połączyć części ze sobą z użyciem odpowiedniego urządzenia zaciskającego. Z użyciem pompy wprowadzić poprzez dno komory ogrzany do temp. 37 ± 0,5°C płyn do uwalniania tak, aby uzyskać zaleconą szybkość przepływu, mierzoną z dokładnością 5%. W każdym z ustalonych punktów czasowych zbierać frakcjami wypływający płyn. Wykonać analizę jak podano. Powtórzyć badanie z użyciem kolejnych jednostek preparatu.

Płyn do uwalniania. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

Czas. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Procedura. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 4.

Płyn do uwalniania. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 4.

[5] Metoda odpowietrzania jest następująca: łagodnie mieszając ogrzać płyn do temperatury ok. 41°C, natychmiast sączyć w próżni z użyciem sączka o wielkości porów 0,45 µm lub mniejszej, z jednoczesnym intensywnym mieszaniem; kontynuować mieszanie w próżni przez ok. 5 min. W celu usunięcia rozpuszczonych gazów można użyć innej zwalidowanej metody odpowietrzania.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Czas. Postępować jak podano dla postaci leku o szybkim uwalnianiu w Aparacie 4.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Procedura. Postępować jak podano dla postaci leku o opóźnionym uwalnianiu w Aparacie 1 i 2, stosując zalecone płyny do uwalniania.

Czas. Postępować jak podano dla postaci leku o opóźnionym uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

INTERPRETACJA

Postacie leku o szybkim uwalnianiu

Jeżeli nie określono inaczej, preparat spełnia wymagania, jeżeli uwolniona z niego ilość substancji czynnej spełnia kryteria podane w tabeli 2.9.3.-1. Prowadzić badanie na trzech poziomach, chyba, że wyniki są zgodne z wymaganiami na poziomie S_1 lub S_2. Wartość Q oznacza wymaganą ilość uwolnionej substancji czynnej wyrażoną jako procent zawartości deklarowanej; podane w tabeli 2.9.3.-1. wartości 5%, 15% i 25% są wartościami procentowymi w odniesieniu do deklarowanej zawartości, tak więc wartości te i wartość Q są wyrażone w takich samych jednostkach.

Tabela 2.9.3.-1.

Poziom	Liczba badanych jednostek	Kryterium akceptacji
S_1	6	Każda wartość: nie mniej niż Q + 5%.
S_2	6	12 jednostek preparatu ($S_1 + S_2$): średnia wartość nie mniej niż Q, wszystkie wartości nie mniej niż Q – 15%.
S_3	12	24 jednostki preparatu ($S_1 + S_2 + S_3$): średnia wartość nie mniej niż Q, najwyżej 2 wartości mniej niż Q – 15%, wszystkie wartości nie mniej niż Q – 25%.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Jeżeli nie określono inaczej, preparat spełnia wymagania, jeżeli uwolniona z niego ilość substancji czynnej spełnia kryteria podane w tabeli 2.9.3.-2. Prowadzić badanie na trzech poziomach, chyba, że wyniki są zgodne z wymaganiami na poziomie L_1 lub L_2. Wartości graniczne ilości uwolnionej substancji czynnej są wyrażone jako procent zawartości deklarowanej. Wartości graniczne zawierają każdą wartość Q_i – ilość uwolnioną w każdym zaleconym przedziale frakcjonowanego dozowania. Tam, gdzie podano więcej niż jeden zakres, kryteria akceptacji odnoszą się indywidualnie do każdego z zakresów.

Tabela 2.9.3.-2.

Poziom	Liczba badanych jednostek	Kryterium akceptacji
L_1	6	Wszystkie pojedyncze wartości mieszczą się w ustalonych zakresach i żadna pojedyncza wartość jest nie mniejsza niż ilość wymagana w końcowym punkcie czasowym.
L_2	6	Średnia wartość dla 12 jednostek preparatu ($L_1 + L_2$) mieści się w zakresie każdego z zaleconych przedziałów i nie jest mniejsza niż ustalona ilość w końcowym punkcie czasowym. Żadna pojedyncza wartość nie przekracza zaleconego zakresu o więcej niż 10% w stosunku do zawartości deklarowanej i żadna wartość nie jest mniejsza niż ustalona ilość w końcowym punkcie czasowym o więcej niż 10% w stosunku do zawartości deklarowanej.

Tabela 2.9.3.-2. (cd.)

Poziom	Liczba badanych jednostek	Kryterium akceptacji
L_3	12	Średnia wartość dla 24 jednostek preparatu ($L_1 + L_2 + L_3$) mieści się w zakresie każdego z zaleconych przedziałów i nie jest mniejsza niż ustalona ilość w końcowym punkcie czasowym. Najwyżej 2 z 24 wartości przekraczają zalecone zakresy o więcej niż 10% w stosunku do zawartości deklarowanej; najwyżej 2 z 24 wartości są mniejsze niż ustalona ilość w końcowym punkcie czasowym o więcej niż 10% w stosunku do zawartości deklarowanej; żadna wartość nie odbiega więcej niż 20% w stosunku do zawartości deklarowanej od każdego z ustalonych zakresów lub więcej niż 20% w stosunku do zawartości deklarowanej poniżej zaleconej ilości dla końcowego punktu czasowego.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Faza kwasu. Jeżeli nie określono inaczej, preparat spełnia wymagania tej części badania, jeżeli uwolniona z jednostki preparatu ilość substancji czynnej wyrażona jako procent wartości deklarowanej spełnia kryteria podane w tabeli 2.9.3.-3. Prowadzić badanie na trzech poziomach, chyba, że wyniki badania w fazie kwasu i w fazie buforu są zgodne z wymaganiami na niższym poziomie akceptacji.

Tabela 2.9.3.-3.

Poziom	Liczba badanych jednostek	Kryterium akceptacji
A_1	6	Żadna pojedyncza wartość nie przekracza 10% uwolnienia.
A_2	6	12 jednostek preparatu ($A_1 + A_2$): średnia wartość nie więcej niż 10% uwolnienia, żadna wartość nie więcej 25% uwolnienia.
A_3	12	24 jednostki preparatu ($A_1 + A_2 + A_3$): średnia wartość nie więcej niż 10% uwolnienia, żadna wartość nie więcej 25% uwolnienia.

Faza buforu. Jeżeli nie określono inaczej, wymagania są spełnione, jeżeli ilości substancji czynnej uwolnionej z badanej jednostki preparatu spełniają kryteria podane w tabeli 2.9.3.-4. Prowadzić badanie na trzech poziomach, chyba, że wyniki badania w obu fazach są zgodne z wymaganiami na niższym poziomie akceptacji. Wartość Q w tabeli 2.9.3.-4 wynosi 75% uwolnienia, jeżeli nie określono inaczej. Wartość Q jest to określona sumaryczna ilość substancji czynnej uwolnionej w fazie kwasu i w fazie buforu, wyrażona jako procent zawartości deklarowanej. Podane w tabeli 2.9.3.-4. wartości 5%, 15% i 25% są wartościami procentowymi w odniesieniu do deklarowanej zawartości, tak więc wartości te i wartość Q są wyrażone w takich samych jednostkach.

Tabela 2.9.3.-4.

Poziom	Liczba badanych jednostek	Kryterium akceptacji
B_1	6	Każda wartość: nie mniej niż Q + 5%.
B_2	6	12 jednostek preparatu ($B_1 + B_2$): średnia wartość nie mniej niż Q, wszystkie wartości nie mniej niż Q – 15%.
B_3	12	24 jednostki preparatu ($B_1 + B_2 + B_3$): średnia wartość nie mniej niż Q, najwyżej 2 wartości mniej niż Q – 15%, wszystkie wartości nie mniej niż Q – 25%.

Wytyczne dotyczące badania uwalniania podano w rozdziale 5.17.1.

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Załącznik nr 2

Wytyczne dotyczące metod badania postaci leku

Wskazówki dotyczące badania uwalniania

Farmakopea Polska XIII, t.I, s.979-983

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

5.17. WYTYCZNE DOTYCZĄCE METOD BADANIA POSTACI LEKU

01/2023:51701

5.17.1. WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE BADANIA UWALNIANIA

Rozdział ten nie jest obowiązujący. Dostarcza informacji dotyczących badania uwalniania, zalecanych płynów do uwalniania i wymagań dotyczących uwalniania z doustnych postaci leku (patrz 2.9.3. Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku). Informacje te podają ogólnie przyjęte parametry stosowane w badaniu uwalniania.

Przy oznaczaniu szybkości uwalniania substancji czynnej (czynnych) ze stałych postaci leku należy ustalić:
- rodzaj aparatu, a w przypadku, gdy zalecony jest aparat przepływowy wskazać, która komora ma być użyta;
- skład, objętość i temperaturę płynu do uwalniania;
- prędkość obrotów lub szybkość przepływu płynu do uwalniania;
- czas, metodę i wielkość próbki pobieranego płynu do uwalniania lub warunki ciągłego monitorowania;
- procedurę analityczną;
- kryteria akceptacji.

Wybór aparatu, który ma być użyty zależy od fizykochemicznych właściwości postaci leku. Może być wskazany aparat przepływowy, jeżeli wymagana jest duża objętość płynu do uwalniania, w celu zapewnienia „warunków *sink*” lub gdy konieczna jest zmiana pH.

WARUNKI PROWADZENIA BADANIA

Użycie aparatu koszyczkowego lub łopatkowego oraz aparatu z ruchomym cylindrem opiera się zwykle na zasadzie pracy w „warunkach *sink*”, tj. w taki sposób, że substancja już obecna w roztworze nie wywiera znaczącego wpływu na szybkość uwalniania pozostałej ilości. „Warunki *sink*” zwykle występują w objętości płynu do uwalniania, która jest przynajmniej 3–10 razy większa niż objętość nasycenia.

Z reguły stosuje się płyny wodne. Skład płynu do uwalniania jest wybrany na podstawie fizykochemicznych właściwości substancji czynnej (czynnych) i pomocniczej (pomocniczych) w zakresie warunków, jakim postać leku będzie prawdopodobnie poddana przy jej podawaniu. Odnosi się to szczególnie do pH i siły jonowej płynu do uwalniania.

Doprowadza się zwykle pH płynu do uwalniania do wartości od pH 1 do pH 8. W uzasadnionych przypadkach może być wymagane wyższe pH. Przy niższym pH, w środowisku kwaśnym, zwykle stosuje się *kwas solny (0,1 mol/L) RM*. Zalecane płyny do uwalniania są opisane poniżej.

Woda jest zalecana jako płyn do uwalniania tylko wtedy, gdy jest dowiedzione, że zmiany pH nie mają wpływu na profil uwalniania.

W specyficznych sytuacjach, poddawanych zatwierdzeniu przez organ upoważniony, płyny do uwalniania mogą zawierać enzymy, substancje powierzchniowo czynne, inne substancje nieorganiczne lub organiczne. Do badania preparatów zawierających substancje czynne słabo rozpuszczalne w wodzie może być konieczna modyfikacja płynu do uwalniania. W takich okolicznościach zaleca się niskie stężenia substancji powierzchniowo czynnych, a wskazane jest unikanie rozpuszczalników organicznych.

Gazy rozpuszczone w płynie do uwalniania mogą wpływać na wyniki badania. Zdarza się to w szczególności w aparacie przepływowym, gdzie odpowietrzanie płynu jest konieczne, aby uniknąć tworzenia się pęcherzyków gazu w komorze przepływowej. Odpowiednia jest następująca metoda odpowietrzania: łagodnie mieszając ogrzać płyn do temperatury ok. 41°C, natychmiast sączyć w próżni z użyciem sączka o wielkości porów 0,45 µm lub mniejszej, z jednoczesnym intensywnym mieszaniem i kontynuować mieszanie w próżni przez ok. 5 min. W celu usunięcia rozpuszczonych gazów można użyć innej zwalidowanej metody odpowietrzania.

Przy zastosowaniu aparatu łopatkowego lub koszyczkowego objętość płynu do uwalniania wynosi zwykle 500–1000 mL. Stosuje się zwykle prędkość mieszania pomiędzy 50 obr./min i 100 obr./min; nie może ona przekroczyć 150 obr./min.

W aparacie przepływowym szybkość przepływu płynu jest zwykle nastawiona pomiędzy 4 mL/min i 50 mL/min.

ZALECANE PŁYNY DO UWALNIANIA

Mogą być stosowane następujące płyny do uwalniania.

Tabela 5.17.1.-1. *Przykłady płynów do uwalniania*

pH	Płyn do uwalniania
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	Bufor fosforanowy lub octanowy
pH 5,5 i pH 5,8	Bufor fosforanowy lub octanowy
pH 6,8	Bufor fosforanowy
pH 7,2 i pH 7,5	Bufor fosforanowy

Skład i sposób sporządzenia płynów podany jest poniżej.

Płyn z kwasem solnym
- *kwas solny (0,2 mol/L) RM.*
- *roztwór chlorku sodu (0,2 mol/L).* Rozpuścić 11,69 g *chlorku sodu OD* w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL.

W celu przygotowania płynu o wartościach pH podanych w tabeli 5.17.1.-2, zmieszać 250,0 mL roztworu chlorku sodu (0,2 mol/L) oraz określoną objętość *kwasu solnego (0,2 mol/L) RM* i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.

Płyny z kwasem solnym mogą być również przygotowane poprzez zastąpienie chlorku sodu chlorkiem potasu.

Tabela 5.17.1.-2. *Płyny z kwasem solnym*

pH	HCl (mL)
1,2	425,0
1,3	336,0
1,4	266,0
1,5	207,0
1,6	162,0
1,7	130,0
1,8	102,0
1,9	81,0
2,0	65,0
2,1	51,0
2,2	39,0

Roztwory buforowe octanowe
- *Kwas octowy (2 mol/L).* Uzupełnić 120,0 g *lodowatego kwasu octowego OD wodą OD* do 1000,0 mL.
- *Roztwór buforowy octanowy o pH 4,5.* Rozpuścić 2,99 g *octanu sodu OD* w *wodzie OD*. Dodać 14,0 mL kwasu octowego (2 mol/L) i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

– *Roztwór buforowy octanowy o pH 5,5.* Rozpuścić 5,98 g *octanu sodu OD* w *wodzie OD*. Dodać 3,0 mL kwasu octowego (2 mol/L) i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.
– *Roztwór buforowy octanowy o pH 5,8.* Rozpuścić 6,23 g *octanu sodu OD* w *wodzie OD*. Dodać 2,1 mL kwasu octowego (2 mol/L) i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.

Roztwory buforowe fosforanowe

W celu sporządzenia buforów o wartościach pH podanych w tabeli 5.17.1.-3 zmieszać 250,0 mL *roztworu diwodorofosforanu potasu (0,2 mol/L) OD* oraz określoną objętość *roztworu wodorotlenku sodu (0,2 mol/L) RM* i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.

Tabela 5.17.1.-3. *Roztwory buforowe fosforanowe*

pH	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8
NaOH (mL)	18,0	28,0	40,5	58,0	82,0	112,0
pH	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH (mL)	145,5	173,5	195,5	212,0	222,5	230,5

Inne roztwory buforowe fosforanowe

– *Roztwór buforowy fosforanowy o pH 4,5.* Rozpuścić 13,61 g *diwodorofosforanu potasu OD* w 750 mL *wody OD*. Jeżeli konieczne skorygować pH stosując *roztwór wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* lub *kwas solny (0,1 mol/L) RM*. Uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.
– *Roztwór buforowy fosforanowy o pH 5,5 OD.*
– *Roztwór buforowy fosforanowy o pH 6,8 OD1.*
– *Roztwór buforowy o pH 7,2 OD.*
– *Roztwór buforowy fosforanowy (0,33 mol/L) o pH 7,5 OD.*

Sztuczny płyn jelitowy o pH 6,8

Zmieszać 77,0 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,2 mol/L) RM*, 250,0 mL roztworu zawierającego 6,8 g *diwodorofosforanu potasu OD* i 500 mL *wody OD*. Dodać 10,0 g *proszku trzustki OD*, zmieszać i skorygować pH, jeżeli to konieczne. Uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL.

Sztuczny sok żołądkowy

Rozpuścić 2,0 g *chlorku sodu OD* i 3,2 g *proszku pepsyny OD* w *wodzie OD*, dodać 80 mL *kwasu solnego (1 mol/L) RM* i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL. Jeżeli to konieczne, proszek pepsyny można pominąć.

Podnoszenie pH

W badaniach wymagających zwiększenia wartości pH, można zastosować jedną z następujących sekwencji:

Czas (h)	0 – 1	1 – 2	2 – 3	3 – 4	4 – 5	5 – 6	6 – 7	7
pH	1,0							
pH	1,2	6,8						
pH	1,2	2,5	4,5		7,0		7,5	
pH	1,5	4,5			7,2			

Aby uzyskać takie zmiany pH, można:
– zastąpić jeden roztwór buforowy innym roztworem (całkowita wymiana);
– za każdym razem usunąć tylko połowę płynu (metoda połowicznej wymiany) i zastąpić tę część roztworem buforowym o wyższym pH: początkowe pH wynosi 1,2, a drugi roztwór jest roztworem buforowym fosforanowym o pH 7,5; lub,
– do początkowego roztworu o pH 1,5 dodać porcję mieszaniny proszków zawierającą *tris(hydroksymetylo)aminometan OD* i *bezwodny octanu sodu OD*, aby uzyskać pH 4,5 i drugą porcję, aby uzyskać pH 7,2, jak podano poniżej:
  – *kwas solny o pH 1,5:* rozpuścić 2 g *chlorku sodu OD* w *wodzie OD*, dodać 31,6 mL *kwasu solnego (1 mol/L) RM* i uzupełnić *wodą OD* do 1000,0 mL;
  – *roztwór buforowy o pH 4,5:* zmieszać 2,28 g *tris(hydroksymetylo)aminometanu OD* z 1,77 g *bezwodnego octanu sodu OD*; rozpuścić tę mieszaninę w kwasie solnym o pH 1,5 opisanym powyżej;
  – *roztwór buforowy o pH 7,2:* zmieszać 2,28 g *tris(hydroksymetylo)aminometanu OD* z 1,77 g *bezwodnego octanu sodu OD*; rozpuścić tę mieszaninę w roztworze buforowym o pH 4,5 opisanym powyżej.

W celu ciągłej zmiany pH można użyć komorę przepływową.

KWALIFIKACJA I WALIDACJA

Z powodu charakteru procedury analitycznej, jakość osiągana przy projektowaniu jest ważnym aspektem kwalifikacyjnym aparatu do badania uwalniania *in vitro*. Powinny być eliminowane jakiekolwiek zaburzenia, takie jak wibracje lub niepożądane wstrząsy spowodowane mechanicznymi niedoskonałościami.

Kwalifikacja aparatu do badania uwalniania powinna uwzględniać wymiary i granice tolerancji przewidziane dla aparatu. W czasie użytkowania należy okresowo kontrolować parametry krytyczne badania, takie jak temperatura i objętość płynu do uwalniania, prędkość obrotów lub szybkość przepływu płynu, sondy próbkujące i procedury.

Praca aparatu do badania uwalniania może być kontrolowana przez badanie produktu porównawczego, który jest wrażliwy na warunki hydrodynamiczne. Badania te mogą być wykonywane okresowo lub w sposób ciągły w celach porównawczych z udziałem innych laboratoriów.

Podczas badania wymagana jest krytyczna kontrola i obserwacja. Takie podejście jest szczególnie ważne, aby wyjaśnić jakiekolwiek skrajne wyniki.

Walidacja systemów zautomatyzowanych, czy to uwzględniająca etap próbkowania i analityczny, czy też etap przygotowania płynu do uwalniania i przebieg badania, powinna uwzględniać dokładność, precyzję i eliminację zanieczyszczeń podczas rozcieńczania, przenoszenia, czyszczenia oraz przygotowywania próbek i rozpuszczalników.

WYTYCZNE DOTYCZĄCE WYMAGAŃ BADANIA UWALNIANIA SUBSTANCJI CZYNNEJ Z DOUSTNYCH POSTACI LEKU

Wymagania dotyczące uwalniania są wyrażone jako określenie ilości *Q* substancji czynnej uwolnionej w określonym czasie, wyrażonej w procentach deklarowanej zawartości.

Postacie leku o szybkim uwalnianiu

W większości przypadków, gdy badanie prowadzone jest w warunkach uzasadnionych i zatwierdzonych, obowiązują kryteria akceptacji na poziomie S_1 takie, że przynajmniej 80% substancji czynnej uwalnia się w określonym czasie, zwykle w czasie 45 min lub krótszym. To odpowiada wartości *Q* 75%, gdyż jak podano w tabeli 2.9.3.-1. dla poziomu S_1 pojedyncza wartość każdej z sześciu badanych jednostek preparatu nie jest mniejsza niż wartość *Q* + 5%, tj. nie mniej niż 80%.

Zazwyczaj jeden punkt jest wystarczający jako kryterium akceptacji do wykazania, że większość substancji czynnej została uwolniona, także w niektórych okolicznościach może być konieczne badanie w dodatkowym punkcie czasowym (punktach czasowych), w celu wykazania odpowiedniego uwalniania.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Zwykle kryteria akceptacji badania uwalniania substancji czynnej z postaci leku o przedłużonym uwalnianiu dotyczą trzech lub więcej punktów czasowych, w celu wykazania odpowiedniego uwalniania. Pierwszy zalecony punkt pomiaru ma na celu wykazanie niepożądanego szybkiego uwolnienia substancji czynnej („efekt wyrzutu”). Ustalony jest więc na

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

okres odpowiadający zwykle uwolnieniu 20–30% substancji czynnej. Drugi punkt czasowy charakteryzuje profil uwalniania i odpowiada uwolnieniu ok. 50% substancji. Końcowy punkt czasowy ma na celu wykazanie prawie całkowitego uwolnienia, co zwykle odpowiada uwolnieniu więcej niż 80% substancji.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu podczas badania w różnych płynach do uwalniania, np. w warunkach zwiększania wartości pH, mogą uwalniać substancję czynną (czynne) porcjami lub całkowicie zależnie od składu i budowy preparatu. Wymagania dotyczące uwalniania ustalane są więc indywidualnie dla każdego przypadku.

Dojelitowe postacie leku wymagają przynajmniej dwóch punktów czasowych w badaniu fazowym i dwóch różnych wymagań w badaniu równoległym. W badaniu fazowym pierwszy punkt badania określa górny limit i jest ustalony po 1 h lub 2 h w środowisku kwasowym, a drugi w zaleconym okresie czasowym badania w odpowiednim roztworze buforowym (zaleca się pH 6,8).

W większości przypadków obowiązują kryteria akceptacji dla poziomu B_1 takie, że przynajmniej 80% substancji czynnej jest uwolnione. To odpowiada wartości Q 75%, gdyż jak podano w tabeli 2.9.3.-4. dla poziomu B_1 pojedyncza wartość każdej z sześciu badanych jednostek preparatu nie jest mniejsza niż wartość $Q + 5\%$, tj. nie mniej niż 80%.

01/2021:51702

5.17.2. WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE BADANIA ZANIECZYSZCZENIA CZĄSTKAMI WIDOCZNYMI OKIEM NIEUZBROJONYM

Rozdział ten nie jest obowiązujący. Dostarcza informacji o badaniu cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w preparatach płynnych, których monografie odwołują się do rozdziału 2.9.20. Zanieczyszczenie cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym. Informacje te dotyczą podejścia stosowanego w zakresie badania wizualnego i kontroli cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w produktach leczniczych. Rozdział ten nie ma na celu tworzenia wymagań dobrej praktyki wytwarzania, ale powinien być stosowany w połączeniu z takimi wymaganiami.

WSTĘP

Zanieczyszczeniem cząstkami w preparatach płynnych określa się mimowolnie obecne, nierozpuszczalne cząstki inne niż pęcherzyki powietrza, zdolne do przemieszczania się. Zanieczyszczenie cząstkami może pochodzić z różnych źródeł i należy je minimalizować niezależnie od ich rodzaju. Poziom zanieczyszczenia cząstkami w preparatach musi być kontrolowany. Zależnie od wielkości cząstek, zanieczyszczenie cząstkami może być widoczne lub niewidoczne okiem nieuzbrojonym. W produktach takich jak preparaty pozajelitowe, chociaż istnieje niewiele dowodów pochodzących z doświadczeń klinicznych, cząstki widoczne okiem nieuzbrojonym są uważane za potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa, a zatem ich obecność w każdym produkcie do podania pozajelitowego przeznaczonym dla ludzi lub zwierząt powinna być minimalizowana, jak tylko to możliwe. Ponieważ cząstki widoczne okiem nieuzbrojonym mogą być niejednorodne i nierównomiernie rozmieszczone w danej serii produktu, ważne jest, aby stosować wystarczająco duże próbki. Chociaż obecność takich cząstek zwykle jest przypadkowa, może być jednak oznaką systematycznego problemu; w związku z tym należy ocenić występowanie cząstek i podjąć odpowiednie środki w celu wyeliminowania jakiegokolwiek źródła zanieczyszczenia cząstkami i/lub ulepszenia składu, opakowania bezpośredniego lub procesu wytwarzania, zgodnie z wymaganiami.

Cząstki mogą być pochodzenia zewnętrznego (ze środowiska, sprzętu, opakowania bezpośredniego lub personelu) lub wewnętrznego (związane z formulacją, w tym z substancjami czynnymi i substancjami pomocniczymi, pozostałościami lub zanieczyszczeniami z procesu, lub wynikające z interakcji pomiędzy formulacją a opakowaniem bezpośrednim). Przykładami cząstek pochodzenia zewnętrznego są włókna celulozowe, szkło, płatki farby, włosy i części owadów. Przykładami cząstek pochodzenia wewnętrznego są cząstki białka, kropelki silikonu, nieorganiczne osady, takie jak siarczan baru lub siarczan glinu, cząstki kwasów tłuszczowych z degradacji polisorbatów i szklane blaszki. Niekiedy wykrycie cząstek jest możliwe tylko podczas przechowywania, tj. podczas badań trwałości produktu, stąd znaczenie monitorowania zanieczyszczenia cząstkami za pomocą odpowiednich metod badawczych, takich jak opisane w rozdziale *2.9.20* dla cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym lub opisane w rozdziale *2.9.19* dla cząstek niewidocznych okiem nieuzbrojonym. Ocena cząstek powinna opierać się na względach bezpieczeństwa związanych z produktem i drogą podania.

W niektórych przypadkach, np. w produktach leczniczych terapii komórkowej lub dyspersjach, cząstki mogą być substancją czynną i w rezultacie, ich obecność jest celowa. Jednakże, z wyjątkiem tych przypadków, obecność wszelkiego rodzaju cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w produktach leczniczych, w tym w produktach pochodzenia biotechnologicznego, jest niepożądana i należy dołożyć starań w celu jej uniknięcia lub przynajmniej zminimalizowania.

Ponadto zaleca się końcowym użytkownikom kontrolę w zakresie cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym przed podaniem produktu leczniczego.

KONTROLA WIZUALNA: UWAGI OGÓLNE

Właściwości niektórych produktów leczniczych mogą utrudniać kontrolę wizualną cząstek. Ma to miejsce, w przypadku opalizujących (mętnych) roztworów lub dyspersji, zabarwionych roztworów lub liofilizatów, nieprzezroczystych lub barwnych pojemników oraz preparatów pozajelitowych, takich jak zawiesiny i produkty terapii komórkowej, w których cząstki są naturalnie obecne. Należy podjąć środki, aby zapewnić, że prowadzący kontrolę wizualną będą w stanie wykryć cząstki stałe podczas 100-procentowej kontroli serii, po której następuje kontrola przez próbkowanie oparte na „poziomie akceptowalnej jakości” (*acceptable quality level*, AQL) lub przez równoważną metodę próbkowania, a następnie badanie wizualne w ramach kontroli jakości. Jednym z takich środków jest np. użycie „zestawów wad”, które są reprezentatywne dla danego produktu, zawierających katalog potencjalnych wad związanych z cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym wraz z kontrolą ujemną i dodatnią. Prowadzący kontrolę muszą również odbyć szczegółowe szkolenie, obejmujące stosowanie limitów do wykrywania wad i nieuzasadnionego odrzucania. Może być również wymagane zastosowanie pomiarów nieniszczących w celu ulepszenia technik kontroli, np. użycie światła o natężeniu wyższym niż 3750 luksów, obserwacja każdego pojemnika przez ponad 5 sekund oraz na tle zarówno czarnym i białym. Pomiary niszczące stosuje się wyłącznie do celów kontroli jakości, np. rozcieńczając produkt wodą wolną od cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym lub innym odpowiednim rozcieńczalnikiem. Ponadto, gdy pojemnik utrudnia kontrolę, może być konieczne przeniesienie zawartości do odpowiedniego przezroczystego pojemnika.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

KONTROLA WIZUALNA PODCZAS PRODUKCJI

SCHEMATY KONTROLI

Każdy pojemnik z preparatem płynnym (np. fiolka, strzykawka, ampułka) jest wizualnie sprawdzany po napełnieniu i zamknięciu. Podczas tej 100-procentowej kontroli, pojemniki, w których zaobserwowano jakiekolwiek cząstki, są wybierane z serii i odrzucane. Często przeprowadzana jest również dodatkowa wyrywkowa kontrola zgodnie z planem próbkowania, opartym na wcześniej zdefiniowanym AQL; wielkość próbki i wartość akceptacji można wnioskować na podstawie tabel zawartych w normie ISO 2859-1 lub innymi metodami statystycznymi. AQL potwierdza przydatność kontroli do zapewnienia poziomu akceptowalnej jakości.

Należy zdefiniować limity AQL odpowiednie dla każdej kategorii wad (np. wada niewielka, poważna lub krytyczna). Obecność cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w pojemniku jest klasyfikowana, co najmniej jako „wada poważna”. Przekroczenie limitu AQL lub wykrycie nietypowych cząstek stanowi podstawę do badania.

ASPEKTY DO UWZGLĘDNIENIA

Podczas 100-procentowej kontroli przeprowadza się ocenę wizualną cząstek zgodnie z metodą podaną w rozdziale *2.9.20*. Proces ten może być realizowany manualnie lub, jeżeli jest odpowiednio zwalidowany w stosunku do manualnej metody kontroli, w sposób półautomatyczny albo w pełni zautomatyzowany. Walidacja metod zautomatyzowanych lub półautomatycznych w stosunku do manualnej kontroli wizualnej zazwyczaj obejmuje ocenę odrzuconych jednostek w oparciu o wstępnie zdefiniowane kryteria akceptacji, w tym odsetek nieuzasadnionych odrzuceń, z wykorzystaniem próbek reprezentatywnych i zestawów wad. Zestaw wad stosowany do kwalifikacji operatorów kontroli powinien zawierać katalog potencjalnych wad, w tym jednostki o zanieczyszczeniu typowymi cząstkami, jak podano powyżej. Sam zestaw wad powinien być odpowiednio trwały podczas zamierzonego okresu stosowania. Prowadzący kontrolę nie są zwykle w stanie, na podstawie tylko kontroli wizualnej, sklasyfikować cząstek do różnych kategorii i materiałów, co jest niezbędnym warunkiem do analizy przyczyn.

Wykrywanie cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym jest z natury problematyczne i zależy od różnych czynników, takich jak: natężenie światła; warunki kontroli; zastosowanie i rodzaj powiększenia; czas obserwacji; tło obserwacji; odległość od próbek; rodzaj i szybkość obrotów; objętość wypełnienia; materiał, wielkość i rodzaj opakowania bezpośredniego; możliwości operatora i sprzętu; oraz wielkość, liczba, rodzaj i współczynnik załamania cząstek. W rezultacie, podczas gdy celem 100-procentowej kontroli, po której następuje badanie AQL, jest wyeliminowanie wszystkich pojemników zawierających jakiekolwiek cząstki widoczne okiem nieuzbrojonym, niektóre z nich mogą nie być wykryte z powodu słabej wykrywalności i widoczności. Stąd, każdy system kontroli wizualnej opiera się na akceptowalnym statystycznym prawdopodobieństwie wykrycia jednostek z cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym oraz akceptowanym statystycznym prawdopodobieństwem pominięcia jednostek z cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym. Wszystkie pojemniki, w których stwierdzono cząstki widoczne okiem nieuzbrojonym lub, które wykazują jakiekolwiek wady uznane za niedopuszczalne, muszą zostać wyłączone z akceptowanej części serii, jeżeli nie zatwierdzono lub uzasadniono inaczej. W przypadku produktów liofilizowanych poddawanych 100-procentowej kontroli, a następnie badaniu AQL, można ocenić tylko widoczną część liofilizatu i główne składniki opakowania bezpośredniego. Cząstki pierwotnie obecne w roztworze mogą zostać osadzone w liofilizacie podczas procesu wytwarzania i pozostać nie wykryte.

KONTROLA WIZUALNA W KONTROLI JAKOŚCI

Badanie cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym prowadzi się również w celu kontroli jakości, jak podano w rozdziale *2.9.20*. Badanie to jest zwykle przeprowadzane metodą manualną.

ASPEKTY DO UWZGLĘDNIENIA

Ocena wizualna w celu kontroli jakości przeprowadzana jest dla produktów płynnych lub roztworów odtworzonych produktów suchych, takich jak liofilizaty. Kontrola cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w produktach liofilizowanych prowadzona jest metodami niszczącymi w ramach kontroli jakości w celu zwolnienia serii. W przeciwieństwie do 100-procentowej kontroli wizualnej i badania AQL, które są prowadzone bez procedury przygotowania próbek (np. odtworzenia), próbki produktu liofilizowanego do kontroli jakości są odtwarzane w warunkach symulujących warunki rzeczywistego użycia przez pacjenta lub pracownika służby zdrowia. Przygotowanie próbek do badań kontroli jakości powinno odbywać się w odpowiednich warunkach, aby uniknąć potencjalnego zanieczyszczenia cząstkami. Wielkości próbek powinny być określone na podstawie analizy statystycznej, np. specjalnych planów próbkowania do pomiarów niszczących w normie ISO 2859-1. Nie jest zalecane badanie tylko pojedynczych jednostek. Jednak wielkość próbki dostępna do kontroli jakości może być ograniczona ze względu na wielkość serii lub z innych powodów, np. w przypadku produktów biologicznych. W praktyce zwykle wielkość próbki wynosi 10–20 jednostek.

Wymagania dotyczące cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym obowiązują do zakończenia okresu ważności produktu. Dlatego badania kontroli jakości w zakresie cząstek widocznych powinny być przeprowadzane regularnie podczas badań trwałości długoterminowej, a najlepiej także podczas badań przyspieszonego rozkładu. Ocena opiera się więc głównie na atrybutach wskazujących na trwałość, jak wytrącanie, aglomeracja, odbarwienie i rozwarstwienie szkła, a nie na obecności zanieczyszczeń cząstkami pochodzenia zewnętrznego. Jeżeli cząstki zaobserwowane podczas badania trwałości wskazują na problem systematyczny, a nie po prostu pojedynczy błąd, należy je zidentyfikować w celu oceny możliwej przyczyny ich obecności i określić odpowiednie działania naprawcze.

Jeżeli istnienie problemu systematycznego potwierdzi się, takiego jak cząstki białka pochodzące z formulacji lub rozwarstwienia szkła, należy ten problem rozwiązać w odniesieniu do formulacji, opakowania bezpośredniego lub procesu wytwarzania produktu leczniczego, w celu ograniczenia występowania cząstek, jeżeli nie zatwierdzono lub uzasadniono inaczej.

KRYTERIA AKCEPTACJI

W przypadku preparatów płynnych poddanych 100-procentowej kontroli wizualnej, a następnie badaniu AQL, można pominąć dodatkowe badanie kontroli jakości dla cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym (np. przy zwalnianiu serii). Otrzymanie pomyślnego wyniku badania AQL wskazuje, że dana seria spełnia wymóg „praktycznie wolna od cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym”. W przypadku liofilizatów, nie można jednak uniknąć niszczących badań kontroli jakości, ponieważ zarówno 100-procentowa kontrola, jak i badanie AQL prowadzone są dla suchego produktu i są wykonywane po odtworzeniu.

Kryteria akceptacji w kontroli jakości często odnoszą się do występowania cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym na jednostkę, w zestawie analizowanych próbek. Przykładowo, obecność kilku małych cząstek w 1 jednostce z zestawu 10–20 próbek analizowanych może nie stanowić istotnego problemu. Jednak znaczne ilości cząstek w pojedynczej jednostce stanowiłyby problem.

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Ustalenie kryteriów akceptacji dla cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w pojedynczych jednostkach jest trudnym zadaniem i nie można oczekiwać, że zostaną ustalone wartości liczbowe. Chociaż „zero cząstek” pozostaje celem, nie jest uważane za realistyczne kryterium akceptacji kontroli jakości, ponieważ wykrycie pojedynczych cząstek w pojedynczych jednostkach często jest wynikiem prawdopodobnego charakteru i losowego występowania cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym. Dla każdego produktu należy określić odpowiednie podejście. Uniwersalne podejście nie jest sugerowane.

Określenie „praktycznie wolny od cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym” odzwierciedla zdolność procesu produkcyjnego i kontroli. Ma ono zastosowanie na poziomie serii produktu leczniczego, nie na poziomie jednostek badanych indywidualnie. Pomimo, że produkt „zero cząstek” jest nierealny, jest on jednak wartościowym celem.

Produkty podawane z użyciem sączka

W przypadku niektórych produktów pozajelitowych, np. produktów, dla których informacje o produkcie są niewystarczające, można stosować sączki w celu zmniejszenia ryzyka związanego z cząstkami, które mogą tworzyć się podczas przechowywania. Jednak stosowanie sączków nie oznacza, że obecność cząstek po procesie wytwarzania będzie akceptowana lub, że zanieczyszczenie cząstkami będzie zatwierdzone. Jeżeli jest to uzasadnione i zatwierdzone, produkty podawane z użyciem sączka mogą być zwolnione z wymogu „praktycznie wolny od cząstek”, pod warunkiem, że wykazano, że użycie sączka dostarcza przesącz zgodny z wymaganiami.

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Załącznik nr 3

Monografie ogólne postaci leku

Tabletki

Farmakopea Polska XIII, t.I, s.1132-1134

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

01/2018:0478

COMPRESSI

Tabletki

Tablets; Comprimés

Wymagania monografii niekoniecznie dotyczą preparatów występujących w postaci tabletek przeznaczonych do podania inną drogą niż doustna. Tam gdzie jest to wskazane, wymagania dotyczące takich preparatów można znaleźć w innych monografiach ogólnych; np. „Rectalia” (1145), „Vaginalia” (1164), „Praeparationes buccales” (1807). Monografia ta nie dotyczy pastylek twardych, past doustnych oraz pastylek do żucia. W uzasadnionych i zatwierdzonych przypadkach, wymagania zawarte w monografii nie dotyczą tabletek do użytku weterynaryjnego. Tabletki do stosowania w jamie ustnej spełniają wymagania monografii „Praeparationes buccales” (1807).

DEFINICJA

Tabletki są stałymi postaciami leku zawierającymi pojedynczą dawkę jednej lub kilku substancji czynnych. Sporządzane są przez prasowanie (tabletkowanie) jednolitej objętości cząstek lub przez zastosowanie innej odpowiedniej technologii jak ekstruzja, wylewanie (wytłaczanie) lub suszenie sublimacyjne (liofilizacja). Tabletki przeznaczone są do podania doustnego. Niektóre połyka się w całości, niektóre po uprzednim rozgryzieniu lub żuciu, inne po rozpuszczeniu lub rozproszeniu w wodzie przed podaniem, inne pozostają w jamie ustnej, gdzie następuje uwalnianie substancji czynnej.

Zawierają jedną lub kilka substancji czynnych z dodatkiem lub bez substancji pomocniczych takich jak: substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, smarujące, poślizgowe, modyfikujące zachowanie preparatu w przewodzie pokarmowym, barwniki zatwierdzone przez organ upoważniony oraz substancje poprawiające smak i zapach.

Tabletki zwykle mają kształt cylindryczny o powierzchniach płaskich lub wypukłych, a krawędzie mogą być ścięte. Mogą posiadać kreskę lub inny znak dzielący, mogą mieć również symbol lub inne oznakowanie. Tabletki mogą być powlekane.

Tam, gdzie ma to zastosowanie, pojemniki na tabletki spełniają wymagania dla tworzyw stosowanych do produkcji pojemników (*3.1* i podrozdziały) oraz pojemników (*3.2* i podrozdziały).

Można wyróżnić kilka rodzajów tabletek do podania doustnego:
- tabletki niepowlekane;
- tabletki powlekane;
- tabletki dojelitowe;
- tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- tabletki musujące;
- tabletki do sporządzania roztworu doustnego;
- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej;
- tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej;
- tabletki do rozgryzania i żucia;
- liofilizaty doustne.

WYTWARZANIE

Tabletki są zazwyczaj sporządzane przez prasowanie jednolitej objętości cząstek lub agregatów cząstek otrzymanych metodą granulacji. W procesie wytwarzania tabletek należy zapewnić odpowiednią wytrzymałość mechaniczną tak, aby podczas pakowania i transportu albo podczas dalszych procesów produkcyjnych nie ulegały ścieraniu lub kruszeniu. Można to potwierdzić wykonując badania podane w rozdziałach *2.9.7. Odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie* i *2.9.8. Odporność tabletek na zgniatanie.*

W procesie wytwarzania, pakowania, przechowywania i dystrybucji tabletek należy zachować odpowiednie warunki zapewniające czystość mikrobiologiczną; zalecenia w tym zakresie podane są w rozdziale *5.1.4. Mikrobiologiczna jakość niejałowych preparatów farmaceutycznych i substancji do celów farmaceutycznych.*

Dzielenie tabletek. Tabletki mogą mieć kreskę dzielącą lub kreski dzielące umożliwiające dzielenie na części, aby ułatwić przyjmowanie produktu leczniczego lub aby dostarczyć dawki podzielone. W przypadku gdy podzielenie tabletki jest konieczne aby dostarczyć przewidzianą dawkę wskazaną na etykiecie, prawidłowość dzielenia jest oceniona podczas badań rozwojowych produktu leczniczego lub w ramach walidacji, przez oznaczenie jednolitości masy podzielonych części z zastosowaniem następującego badania.

Pobrać losowo 30 tabletek, przełamać je ręcznie i ze wszystkich części otrzymanych z 1 tabletki wziąć do badania jedną część i odrzucić pozostałą część (części). Zważyć każdą z 30 pojedynczych części i obliczyć średnią masę. Tabletki spełniają wymagania badania, jeżeli najwyżej masa 1 części przekracza zakres od 85% do 115% średniej masy. Tabletki nie spełniają wymagania, jeżeli więcej niż 1 pojedyncza masa przekracza ten zakres lub masa 1 części przekracza zakres od 75% do 125% średniej masy.

BADANIA

Jednolitość jednostek preparatów dawkowanych (*2.9.40*). Tabletki spełniają wymagania badania lub, w uzasadnionych i zatwierdzonych przypadkach, badań jednolitości zawartości i/lub masy podanych poniżej. Substancje i przetwory roślinne obecne w preparacie nie podlegają temu badaniu.

Jednolitość zawartości (*2.9.6*). Jeżeli nie podano inaczej lub nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, tabletki zawierające substancję czynną w dawce mniejszej niż 2 mg lub mniejszej niż 2% całkowitej masy spełniają wymagania badania A. Jeżeli preparat zawiera więcej niż jedną substancję czynną, to wymaganie dotyczy tylko tych substancji, do których odnoszą się powyższe warunki.

Jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, tabletki powlekane inne niż tabletki powlekane polimerem (filmem) spełniają wymagania badania A, niezależnie od zawartości substancji czynnej (czynnych) w tabletkach.

Jednolitość masy (*2.9.5*). Tabletki niepowlekane oraz jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, tabletki powlekane polimerem (filmem) spełniają wymagania badania. Jeżeli podano lub uzasadniono i zatwierdzono badanie jednolitości zawartości dla wszystkich substancji czynnych, badanie jednolitości masy nie jest wymagane.

Badanie uwalniania. Jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, wykonać odpowiednie badanie, np. jedno z badań opisanych w rozdziale *2.9.3. Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku.*

Jeżeli zalecono badanie uwalniania, może nie być wymagane badanie czasu rozpadu.

Tabletki niepowlekane

Uncoated tablets; Comprimés non enrobés

DEFINICJA

Tabletki niepowlekane są to jednowarstwowe tabletki sporządzane przez jednorazowe prasowanie cząstek lub wielowarstwowe tabletki, składające się z koncentrycznie lub równolegle ułożonych warstw, uzyskane przez kolejne prasowanie mieszaniny cząstek o różnym składzie. Stosowane substancje pomocnicze nie są specjalnie przeznaczone do modyfikowania uwalniania substancji czynnej w płynach trawiennych.

Tabletki niepowlekane odpowiadają ogólnej definicji tabletek. Przekrój tabletki badany pod lupą wykazuje teksturę względnie jednolitą (tabletki jednowarstwowe) albo warstwową (tabletki wielowarstwowe) lecz bez śladów otoczki.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

BADANIA

Czas rozpadu (*2.9.1*). Tabletki niepowlekane spełniają wymagania badania, używając *wody OD* jako płynu. Umieścić krążek obciążający w każdej rurce. Jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, badanie prowadzić 15 min i ocenić wygląd tabletek. Jeżeli tabletki nie spełniają wymagania z powodu przylegania do krążków, wyniki są niewiarygodne. Badanie powtórzyć dla następnych 6 tabletek bez krążków obciążających.

Tabletki powlekane

Coated tablets; Comprimés enrobés

DEFINICJA

Tabletki powlekane są to tabletki pokryte jedną lub kilkoma warstwami mieszaniny różnych substancji takich jak: naturalne lub syntetyczne żywice, gumy, żelatyna, nieaktywne i nierozpuszczalne substancje wypełniające, cukry, plastyfikatory, alkohole wielowodorotlenowe, woski, barwniki zatwierdzone przez organ upoważniony, a także czasem substancje poprawiające smak i zapach oraz substancje czynne. Substancje używane do powlekania zwykle są nanoszone w formie roztworu lub zawiesiny w warunkach, w których następuje odparowanie rozpuszczalnika. Jeżeli otoczkę stanowi bardzo cienka warstwa polimeru to tabletki takie określane są jako tabletki powlekane filmem.

Tabletki powlekane mają gładką powierzchnię, która często jest barwiona i może być polerowana. Przekrój tabletki badany pod lupą wykazuje obecność rdzenia otoczonego przez jedną lub więcej warstw ciągłych o różnej teksturze.

WYTWARZANIE

W uzasadnionych przypadkach, jednolitość masy lub jednolitość zawartości w tabletkach powlekanych innych niż tabletki powlekane polimerem (filmem) może być zapewniona przez badanie rdzeni tabletek.

BADANIA

Czas rozpadu (*2.9.1*). Tabletki powlekane inne niż powlekane polimerem (filmem) spełniają wymagania badania, używając *wody OD* jako płynu. Umieścić krążek obciążający w każdej rurce. Jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, badanie prowadzić 60 min i ocenić wygląd tabletek. Jeżeli jakakolwiek tabletka nie ulegnie rozpadowi, badanie powtórzyć dla następnych 6 tabletek stosując *kwas solny (0,1 mol/L) RM* zamiast *wody OD*. Jeżeli 1 lub 2 tabletki nie ulegną rozpadowi, powtórzyć badanie dla 12 dodatkowych tabletek.

Wymagania badania są spełnione, jeżeli nie mniej niż 16 z 18 badanych tabletek ulegnie rozpadowi.

Tabletki powlekane polimerem (filmem) spełniają wymagania opisanego wyżej badania rozpadu z wyjątkiem, że badanie prowadzi się 30 min, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone.

Jeżeli tabletki powlekane lub tabletki powlekane polimerem (filmem) nie spełniają wymagania z powodu przylegania do krążków, wyniki są niewiarygodne. Badanie powtórzyć dla następnych 6 tabletek bez krążków obciążających.

Tabletki dojelitowe

Gastro-resistant tablets; Comprimés gastrorésistants

DEFINICJA

Tabletki dojelitowe to tabletki o opóźnionym uwalnianiu, które są odporne na działanie soku żołądkowego i uwalniają substancję czynną (czynne) w soku jelitowym. Zwykle sporządza się je powlekając tabletki otoczką odporną na działanie soku żołądkowego lub z granulatów lub cząstek uprzednio powlekanych otoczkami odpornymi na działanie soku żołądkowego.

Tabletki powlekane otoczką odporną na działanie soku żołądkowego odpowiadają definicji tabletek powlekanych.

BADANIA

Czas rozpadu (*2.9.1*). Tabletki powlekane otoczką odporną na działanie soku żołądkowego spełniają wymagania badania z następującymi modyfikacjami. Jako płyn stosuje się *kwas solny (0,1 mol/L) RM*. Badanie prowadzić 2 h lub inny okres czasu, jeżeli zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, bez krążków obciążających i ocenić wygląd tabletek. Czas, w którym tabletka ma wykazywać odporność na działanie kwasowego środowiska zależy od jej składu i budowy. Zwykle wynosi od 2 h do 3 h, jednak nie może być zatwierdzony krótszy niż 1 h. Żadna z tabletek nie może wykazywać oznak rozpadu (z wyjątkiem obecności fragmentów z otoczki) lub pęknięć, które pozwoliłyby na wydostanie się zawartości. Zastąpić kwas *roztworem buforowym fosforanowym o pH 6,8 OD* i umieścić krążek obciążający w każdej rurce. Badanie prowadzić 60 min i ocenić wygląd tabletek. Jeżeli tabletki nie spełniają wymagań ze względu na przyleganie do krążków, wyniki są niewiarygodne. Badanie powtórzyć dla następnych 6 tabletek, bez krążków obciążających.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Modified-release tablets; Comprimés à libération modifiée

DEFINICJA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są powlekanymi lub niepowlekanymi tabletkami zawierającymi specjalne substancje pomocnicze i/lub sporządzane w specjalny sposób tak, aby modyfikować szybkość, miejsce lub czas uwalniania substancji czynnej (czynnych).

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu obejmują: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, o opóźnionym uwalnianiu i pulsacyjnym uwalnianiu substancji czynnej.

Tabletki musujące

Effervescent tablets; Comprimés effervescents

DEFINICJA

Tabletki musujące są to niepowlekane tabletki zawierające zazwyczaj substancje o charakterze kwasów oraz węglany lub wodorowęglany, które reagują szybko w obecności wody z wydzieleniem dwutlenku węgla. Przeznaczone są do rozpuszczania lub rozpraszania w wodzie przed podaniem.

BADANIA

Czas rozpadu. Umieścić 1 tabletkę w zlewce zawierającej 200 mL *wody OD* o temp. 15–25°C; wydzielają się liczne pęcherzyki gazu. Gdy pęcherzyki gazu przestają się wydzielać wokół tabletki lub jej fragmentów, następuje rozpad tabletki z rozpuszczeniem lub rozpraszaniem w wodzie, tak że nie pozostają aglomeraty cząstek. Badanie powtórzyć dla następnych 5 tabletek. Tabletki spełniają wymaganie, jeżeli każda z 6 badanych tabletek ulegnie rozpadowi w sposób opisany powyżej w czasie nie dłuższym niż 5 min, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone.

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Tabletki do sporządzania roztworu doustnego

Soluble tablets; Comprimés solubles

DEFINICJA

Tabletki do sporządzania roztworu doustnego mają postać tabletek niepowlekanych lub powlekanych polimerem (filmem). Są przeznaczone do rozpuszczania w wodzie przed podaniem. Otrzymany w ten sposób roztwór może być lekko opalizujący, z uwagi na obecność substancji pomocniczych dodawanych w trakcie wytwarzania tabletek.

BADANIE

Czas rozpadu (*2.9.1*). Tabletki do sporządzania roztworu doustnego ulegają rozpadowi w czasie 3 min, używając *wody OD* o temp. 15–25°C jako płynu.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Dispersible tablets; Comprimés dispersibles

DEFINICJA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej są to tabletki niepowlekane lub powlekane polimerem (filmem) przeznaczone do rozpraszania w wodzie przed podaniem z utworzeniem homogennej zawiesiny.

BADANIA

Czas rozpadu (*2.9.1*). Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej ulegają rozpadowi w czasie 3 min, używając *wody OD* o temp. 15–25°C jako płynu.

Stopień rozproszenia. Umieścić 2 tabletki w 100 mL *wody OD* i mieszać do całkowitego rozproszenia. Tworzy się jednorodna zawiesina, która przechodzi przez sito o nominalnej wielkości oczek 710 µm.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Orodispersible tablets; Comprimés orodispersibles

DEFINICJA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są niepowlekanymi tabletkami przeznaczonymi do umieszczania w jamie ustnej, gdzie ulegają szybkiemu rozproszeniu przed połknięciem.

BADANIA

Czas rozpadu (*2.9.1*). Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej ulegają rozpadowi w czasie 3 min, używając *wody OD* jako płynu.

Tabletki do rozgryzania i żucia

Chewable tablets; Comprimés à croquer

DEFINICJA

Tabletki do rozgryzania i żucia są przeznaczone do żucia przed połknięciem.

WYTWARZANIE

Tabletki do rozgryzania i żucia są sporządzane w taki sposób, aby zapewniać łatwe kruszenie przez żucie.

Liofilizaty doustne

Oral lyophilisates; Lyophilisats oraux

DEFINICJA

Liofilizaty doustne są stałymi jednodawkowymi preparatami otrzymywanymi przez suszenie sublimacyjne płynnych lub półstałych preparatów. Te preparaty o szybkim uwalnianiu są przeznaczone do umieszczania w jamie ustnej, gdzie ich zawartość jest uwalniana w ślinie i połykana lub, alternatywnie, są przeznaczone do rozpuszczania lub zawieszania w wodzie przed podaniem doustnym.

WYTWARZANIE

Liofilizaty doustne są sporządzane przez suszenie sublimacyjne (liofilizację), obejmujące rozdział na pojedyncze dawki, zamrażanie, sublimację i suszenie zwykle wodnych, płynnych lub półstałych preparatów.

BADANIA

Czas rozpadu. Umieścić 1 liofilizat doustny w zlewce zawierającej 200 mL *wody OD* o temp. 15–25°C. Preparat rozpada się w czasie 3 min. Badanie powtórzyć dla następnych 5 liofilizatów doustnych. Preparat spełnia wymagania badania, jeżeli wszystkie z 6 badanych jednostek ulegną rozpadowi.

Woda (*2.5.12*). Liofilizaty doustne spełniają wymagania badania; wartości graniczne są zatwierdzone przez organ upoważniony.

07/2021:1011

EMPLASTRA

Plastry

Patches; Patchs

DEFINICJA

Plastry są elastycznymi preparatami przeznaczonymi do stosowania na niezmienioną skórę dostarczającymi substancje czynne do lub przez skórę w celu wywołania działania miejscowego lub ogólnego przez dłuższy okres czasu.

Są jednodawkowymi preparatami, występującymi w różnych rozmiarach dostosowanych do zamierzonego użycia.

Plastry składają się z warstwy nośnej, zbiornika lub matrycy zawierającej substancję czynną (substancje czynne), w formie roztworu lub dyspersji stałej oraz warstwy ulegającej adhezji pod wpływem nacisku, zapewniającej przyleganie plastra do skóry. Systemy zbiornikowe zawierają membranę kontrolującą szybkość uwalniania; w przypadku systemów matrycowych szybkość i zakres dyfuzji do skóry są kontrolowane przez właściwości matrycy. Warstwa nośna jest nieprzepuszczalna dla substancji czynnej (substancji czynnych) i zwykle nieprzepuszczalna dla wody. Powierzchnię plastra, na której zachodzi uwalnianie pokrywa warstwa zabezpieczająca, która jest usuwana przed umieszczeniem plastra na skórze.

Plastry muszą być stosowane na suchą, czystą i nieuszkodzoną skórę. Ulegają dobremu przylgnięciu pod wpływem lekkiego nacisku i mogą być odklejone bez zauważalnego uszkodzenia skóry lub oddzielenia warstwy z substancją czynną od warstwy nośnej. Nie wywierają nadmiernego działania drażniącego i uczulającego na skórę, nawet podczas wielokrotnej aplikacji.

Plastry pakowane są zazwyczaj pojedynczo w saszetki zamknięte przez zgrzewanie lub sklejanie.

Wyróżnia się dwa rodzaje plastrów:
- plastry na skórę;
- plastry transdermalne.

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Załącznik nr 4

Monografia: Metronidazoli tabulettae

Farmakopea Polska VI, s. 497

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

METRONIDAZOLI SUPPOSITORIA
CZOPKI Z METRONIDAZOLEM

Preparatem są czopki doodbytnicze z metronidazolem ($C_6H_9N_3O_3$ – m.cz. 171,16), którego zawartość w czopku nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Suppositoria* (str. 181[I]).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 276 nm (str. 92[II]).

2. Masę rozdrobnionego preparatu, odpowiadającą 1 g metronidazolu, rozpuścić w 30 ml metanolu OD, ogrzać na łaźni wodnej, ochłodzić i przesączyć. Do przesączu dodać 5 ml nasyconego roztworu kwasu pikrynowego OD. Osad odsączyć, przemyć 5 ml metanolu OD i wysuszyć w temp. 100°C; temp. topnienia od 149°C do 153°C (str. 53[I]).

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość"; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykonać wg monografii *Metronidazoli infundibilium* (str. 496[I], „Czystość" p. 2), ze zmianą roztworu A; do masy rozdrobnionego preparatu, odpowiadającej 0,2 g metronidazolu, dodać 10 ml mieszaniny (1:1) chloroformu OD z metanolem OD, wytrząsać 15 min i przesączyć (roztwór A). Nanieść 10 µl roztworu A.

Zawartość

Odważyć dokładnie masę preparatu, odpowiadającą ok. 0,2 g metronidazolu, rozpuścić w 60 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, ogrzać do temp. 30°C – 40°C, dodać 0,2 ml roztworu 1-naftolobenzoiny OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/l) RM do zielonego zabarwienia. Wykonać ślepą próbę.

Oznaczenie można wykonać metodą potencjometryczną (str. 90[I]).

1 ml kwasu nadchlorowego (0,1 mol/l) RM odpowiada 17,12 mg metronidazolu ($C_6H_9N_3O_3$).

Obliczyć zawartość metronidazolu ($C_6H_9N_3O_3$) w czopku.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej" (str. 118[II]). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli 32, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach, w temp. nie wyższej niż 15°C, chronić od światła.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwbakteryjne, przeciwpierwotniakowe.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doodbytniczo	1,0	1,0 – 2,0
Dawki maksymalne		
Doodbytniczo	1,0	

METRONIDAZOLI TABULETTAE
TABLETKI METRONIDAZOLU

Preparatem są tabletki z metronidazolem ($C_6H_9N_3O_3$ – – m.cz. 171,16), którego zawartość w tabletce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości.

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183[II]).

Tożsamość

1. Roztwór, przygotowany do oznaczenia zawartości, zbadać spektrofotometrycznie w zakresie od 220 nm do 350 nm; widmo absorpcyjne roztworu powinno wykazywać maksimum przy ok. 276 nm (str. 92[II]).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 50 mg metronidazolu, dodać 3 ml metanolu OD, ogrzać na łaźni wodnej i dodać 5 ml nasyconego roztworu kwasu pikrynowego OD. Osad odsączyć, przemyć 5 ml metanolu OD i wysuszyć w temp. 100°C; temp. topnienia od 149°C do 153°C (str. 53[I]).

3. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 50 mg metronidazolu, dodać 50 mg pyłu cynkowego OD, 5 ml wody, 1,25 ml kwasu solnego (425 g/l) OD i ogrzewać na łaźni wodnej. Przesączyć, oziębić, dodać 2 ml roztworu azotynu sodu (50 g/l) OD, 4 ml roztworu sulfaminianu amonowego (50 g/l) OD, 10 ml roztworu wodorotlenku sodu (244 g/l) OD i 2 ml roztworu 2-naftolu (50 g/l) OD; powstaje pomarańczowe zabarwienie.

4. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość"; położenie plamy głównej na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne.

Czystość

Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykonać wg monografii *Metronidazoli infundibilium* (str. 496[I], „Czystość" p. 2), ze zmianą roztworu A; do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,2 g metronidazolu, dodać 10 ml mieszaniny (1:1) chloroformu OD z metanolem OD, wytrząsać 30 min i przesączyć (roztwór A). Nanieść 10 µl roztworu A.

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Wykonać badanie wg monografii *Tabulettae* (str. 185[I]), w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 60/min, stosując 900 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie wg „Zawartość"; przed pomiarem rozcieńczyć przesącz kwasem solnym (3,6 g/l) OD do uzyskania stężenia ok. 1 mg w 100 ml. Obliczyć zawartość metronidazolu ($C_6H_9N_3O_3$).

Wartość Q po 60 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli 56 (str. 188[I]).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184[II]).

Do kolby miarowej poj. 100 ml odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,1 g metronidazolu, wytrząsać 20 min z 50 ml kwasu solnego (3,6 g/l) OD, uzupełnić nim i przesączyć. Uzupełnić 1,0 ml przesączu kwasem solnym (3,6 g/l) OD do 100,0 ml i zmierzyć absorbancję roztworu w maksimum przy ok. 276 nm.

Obliczyć zawartość metronidazolu ($C_6H_9N_3O_3$) w tabletce, przyjmując absorbowalność $a_{1cm}^{1\%} = 380$.

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Załącznik nr 5

Zdjęcia aparatury wykorzystywanej do ćwiczeń

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Shimadzu MultiSpec-1501 - spektrofotometr

Hanna instruments HI 221 – pH metr

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Załącznik nr 6

Protokół do zagadnienia 1

Dostępność farmaceutyczna metronidazolu z tabletek

Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego
Rzeczpospolita Polska
Dofinansowane przez Unię Europejską

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

Data: .....

.....
Imię i nazwisko, kierunek, rok, grupa, data

Protokół z zagadnienia nr 1

<u>Temat:</u> Dostępność farmaceutyczna metronidazolu z tabletek

1) Krzywa kalibracyjna:

L.p.	Stężenie (/)	Absorbancja (λ=)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

Równanie krzywej:
R^2=
Wzory potrzebne do wykonania obliczeń:

1) $Q_s = c \cdot V_s$

2) $sigmaQ_s(t) = Q_s(t) + sigmaQ_s(t-1)$

3) $Q_d = c \cdot V_t$

4) $Q_t = sigmaQ_s + Q_d$

5) $\%D = \left(\frac{Q_t}{dawka}\right) \cdot 100$

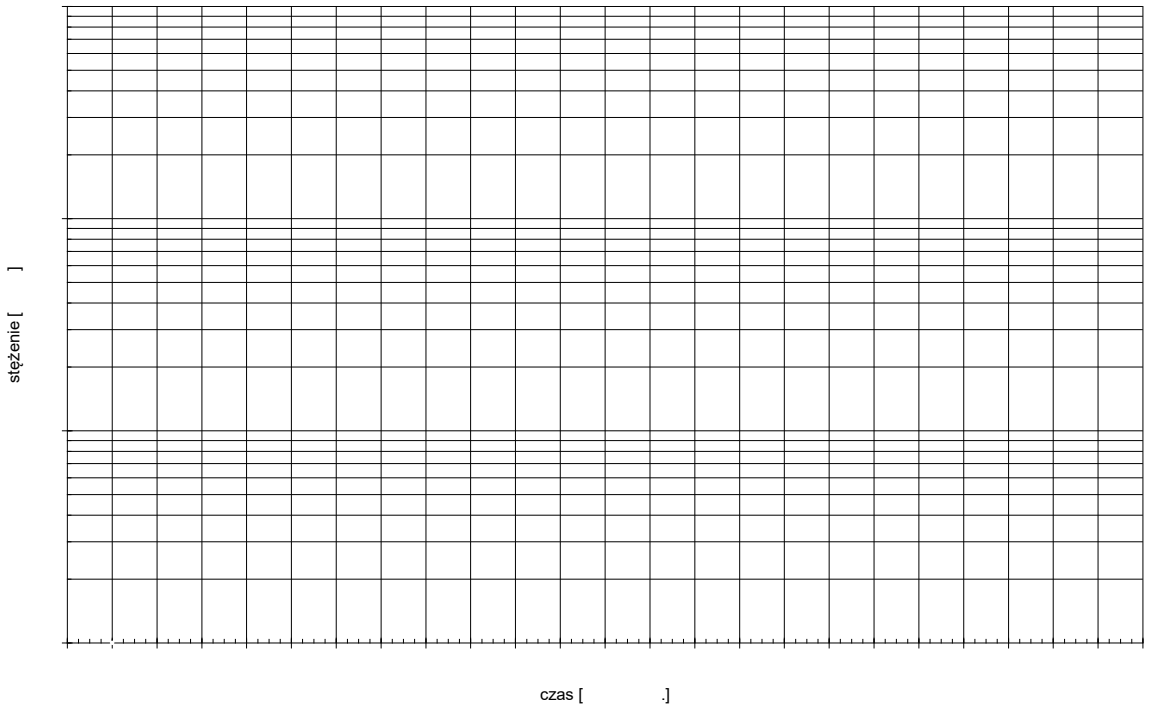
gdzie:
Q_s – ilość uwolnionego metronidazolu oznaczonego w próbie,
c – stężenie (obliczone w pkt. 2),
V_s – objętość płynu pobieranego każdorazowo do badania,
Sigma Q_s – suma uwolnionego metronidazolu pobranego w próbach,
V_t – objętość płynu, do którego uwalnia się metronidazol,
Q_d – ilość uwolnionego metronidazolu do płynu akceptorowego,
Qt – całkowita ilość uwolnionego metronidazolu do płynu akceptorowego.
%D – procent uwolnionej dawki w porównaniu do dawki deklarowanej.

	Nr projektu	FERS.01.05-IP.08-0335/23
	Tytuł projektu	„STUDENCI HIPOKRATESA- kompleksowy program utworzenia i wdrożenia kierunku lekarskiego na Politechnice Bydgoskiej”
	Beneficjent:	Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich

2) Stężenia w płynie pobieranych każdorazowo do badania:

L.p.	Absorbancja (λ=)	Stężenie (/)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

Papier półlogarytmiczny:



Zestawienie wyników:

L.p.	Czas (min)	Stężenie (średnie)	Q_s	Sigma Q_s	Q_d	Q_t	%D
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							

Współczynnik różnicy (fr):

$$fr = \frac{\sum R_t - T_t}{\sum R_t} \cdot 100\% =$$

Współczynnik podobieństwa (fp):

$$fp = 50 \cdot \log\left\{\left[1 + \frac{1}{n}\sum R_t - T_t^{\,2}\right]^{-0,5} \cdot 100\right\} =$$

Miejsce na obliczenia:

Literatura:

1) Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Farmakopea Polska XIII, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2023
2) Berezińska M., Wiktorowska-Owczarek A., 2020 r., Farmakologia w zadaniach. Farmakologia ogólna i kliniczna. PZWL Wydawnictwo Lekarskie , Warszawa.