



FUNKČNÍ CHARAKTERISTIKY (FRC) POMOCNÝCH LÁTEK – PROČ A KDY JE POUŽÍT

Ing. Ivana Taševská

Oddělení posuzování farmaceutické dokumentace
chemických a rostlinných přípravků

Souhrn

- Co jsou to funkční charakteristiky (FRC)
- Kapitola 5.15 Evropského lékopisu
- Monografie Ph. Eur. – příklady
- FRC v různých lékopisech
- Příklad komentáře k vyhodnocení FRC
- Závěr

Funkčnost – schopnost látky sloužit svému účelu (praktičnost)

Funkčnost pomocných látek – fyzikální a chemické atributy pomocných látek, které zaručují požadované fyzikálně-chemické vlastnosti a biofarmaceutické vlastnosti léčivého přípravku

Jedna pomocná látka může mít různé funkce:

Pevné lékové formy(LF): lubrikant, pojivo, plnivo, agens kontrolující uvolňování léčivé látky...

Polotuhé LF : látka zvyšující viskozitu, emulzifikátor ...

Tekuté LF: povrchově aktivní látka, solubilizér, emulzifikátor

FRC (velikost částic pomocné látky v pevné lékové formě, molekulová hmotnost polymeru použitého jako agens zvyšující viskozitu) mohou mít vliv na kvalitu přípravku: rozdílné stupně těže pomocné látky - proměnlivost vlastností přípravku mezi šaržemi a mezi jednotlivými výrobci.



FRC mohou být vyhodnoceny pouze ve spojení s konkrétním složením a výrobním procesem daného přípravku.



Toto hodnocení by mělo být provedeno v části Farmaceutický vývoj Modulu 3, v souladu s platným pokynem ICH Q8 *Pharmaceutical development*.

Různé stupně Mikrokrytalické celulózy a jejich charakteristiky:

Typ	Velikost částic (μm)	Sypná hustota	Vlhkost(%)
pH 101	55	střední	4-5
pH 102	110	střední	4-5
pH 103	55	střední	< 3
pH 105	< 20	střední/nízká	4-5
pH 112	110	střední	< 1.5
pH 113	55	střední	<1.5
pH 200	180	střední	4-5
pH 301	55	vysoká	4-5
pH 302	100	vysoká	4-5

ICH Q8 *Pharmaceutical development*

Je třeba provést zdůvodnění výběru lékové formy, složení, výrobního procesu, kritických jakostních parametrů (CQA) jednotlivých složek a přípravku a kritických procesních parametrů (CPP).

Je potřeba identifikovat, který CQA má daná pomocná látka pro konkrétní přípravek. Tato vlastnost se pak musí setrvale nacházet v předem nastaveném rozmezí, aby byla zajištěna potřebná kvalita přípravku.

Evropský lékopis a pomocné látky

- Monografie pomocných látek a obecná monografie Substance pro farmaceutické použití (2034) obsahují některé testy k zajištění kvality daných látek (např. optická otáčivost spojená s chemickou strukturou).
- Ne všechny CQA dané pomocné látky mohou být identifikovány nebo zhodnoceny specifickými testy dané monografie. Je potřeba, aby uživatel CQA identifikoval a kontroloval samostatně.
- To vyžaduje detailní pochopení složení, výrobního procesu a fyzikálně-chemických vlastností každé komponenty konečného přípravku.

Vztah mezi kritickými parametry (CQA) a FRC

Monohydrát laktosy, prášek pro inhalaci (analýza rizik, identifikace kritických vlastností pomocné látky a hledání FRC)

Potřeba identifikovat kritické parametry (CQA):

Velikost částic

Průtokové vlastnosti prášku

Hrubost prášku

Potřeba akceptovatelných hodnot pro FRC:

Rozdělení velikosti částic

Sypná a stlačitelná hustota

Proč jsou monografie v Evropském lékopise s FRC ? *1995*, 2004 Pracovní skupina na FRC*

- 1) Pomoci **výrobcům** pomocných látek a přípravků stanovit specifikace pomocných látek založené na standardních analytických metodách, kontrolovat shodně obecné vlastnosti a specifické charakteristiky vztažené k použití v konečném přípravku.
- 2) Pomoci **hodnotitelům** posoudit kritické atributy pomocných látek , jejich fyzikálně chemické vlastnosti a specifikace.

Fyzikální jakost pomocných látek

Distribuce velikosti částic (PSD), plocha specifického povrchu(SSA), sytnost, smáčivost, sorpce vody...

Kontrolní metody jsou popsány v EP:

- PSD lze stanovit síťovou analýzou (2.9.38) nebo instrumentálními metodami jako je laserová difrakce (2.9.31).
- SSA se měří adsorpcí plynu (2.9.26)
- Smáčivost – měření pomocí kontaktního úhlu mezi pórovitou hmotou a danou tekutinou (2.9.45)

Chemická jakost pomocných látek

Složení polymeru

Stupeň polymerace

Podíl mastných kyselin

Chemická inkompatibilita/neslučitelnost

EP, kapitola 5.15

Tato kapitola a sekce FRC v jednotlivých monografiích nejsou povinné, jsou zveřejněny pro informaci a nápomoc. Uvedené použití a seznam FRC nemusí být úplné.

Je na odpovědnosti výrobce léčivého přípravku, aby rozhodl, jak informace o FRC použije ve světle dat z vlastního farmaceutického vývoje a druhu použití dané pomocné látky v jeho přípravku.

FRC sekce v monografiích EP

Pokud je to relevantní, v monografii je informace o charakteristikách látky spojených s určitým druhem použití (daný způsob použití je zmíněn rovněž).

Rozdílné způsoby informace o FRC:

- Název FRC
- Název FRC a doporučená metoda
- Název FRC, metoda a doporučené hodnoty

FRC může být součástí závazné části lékopisné monografie. V tom případě je v části FRC pouze odkaz na tuto část monografie.

LACTOSA MONOHYDRÁT (01/2018: 0187)

Monografie: vzhled, rozpustnost, zkoušky totožnosti, vzhled roztoku, specifická optická otáčivost, absorbance, voda, síranový popel, mikrobiální kontaminace.

FUNKČNÍ CHARAKTERISTIKY

Následující část poskytuje informace o těch charakteristikách látky, které se uznávají jako významné kontrolní parametry z hlediska jedné nebo více funkcí látky použité jako pomocná (viz obecnou stať 5.15). Některé funkční charakteristiky mohou být také součástí povinné části článku, neboť představují povinná kritéria jakosti. V těchto případech je v části Funkční charakteristiky uveden odkaz na zkoušky v povinné části článku. Kontrolou funkčních charakteristik se může přispět k jakosti léčivých přípravků zlepšením shodnosti výrobního postupu a účinku přípravku při použití. Tam, kde se uvádějí kontrolní metody, jedná se o metody uznávané pro daný účel, ale mohou se použít i jiné metody. Kdekoliv se udávají výsledky jednotlivých charakteristik, musí se uvést použitá kontrolní metoda. **Následující charakteristiky mohou být významné pro laktosu monohydrát použitou jako plnivo/ředidlo v pevných lékových formách (tablety a prášky).**

Distribuce velikosti částic (2.9.31 or 2.9.38).

Sypná a setřesná hustota (2.9.34). Stanoví se sypná hustota a setřesná hustota. Vypočítá se Hausnerův poměr.

KROSKARMELOSA SODNÁ SŮL (01/2017:0985)

FUNKČNÍ CHARAKTERISTIKY

Následující charakteristiky mohou být významné pro kroskarmelosu sodnou sůl použitou jako rozvolňovadlo:

Sedimentační objem: popis metody

Stupeň substituce: popis metody, vzorec pro výpočet, rozmezí
0.60 – 0.85

Distribuce velikosti částic: (2.9.31 or 2.9.38)

Hausnerův poměr: (2.9.36).

1) Kopolymer methakrylátu butylovaného bazického (04/2018:1975)

2) *Glyceromakrogol-oktanoodekanoáty (04/2017:1184)*

1) Následující charakteristiky mohou být významné pro kopolymer methakrylátu butylovaného bazického použitý jako filmotvorná látka pro tablety. :

Viskozita (Viz Zkoušky na čistotu)

Vzhled filmu (Viz Zkoušky na čistotu)

Rozpustnost filmu: popis metody a kritérium

2) *Následující charakteristiky mohou být významné pro glyceromakrogol-oktanoáty použité jako samoemulgující látky a solubilizátory:*

Číslo hydroxylové (Viz Zkoušky na čistotu).

Číslo zmýdelnění (Viz Zkoušky na čistotu).

Podíl mastných kyselin (Viz Zkoušky na čistotu).

Glycerol-monostearát 40-55 (07/2017:0495)

Následující charakteristiky mohou být významné pro glycerol-monostearát 40-55 použitý jako **látko tvořící matici v perorálních pevných lékových formách s prodlouženým uvolňováním**:

Podíl mastných kyselin (Viz Zkoušky na čistotu)

Distribuce velikosti částic (2.9.31 nebo 2.9.38)

Tok prášku(2.9.36)

Termogravimetrie (2.2.34) při tání může být zkoumáno chování látky

Následující charakteristiky mohou být významné pro glycerol-monostearát 40-55 použitý jako **látko upravující konzistenci v lékových formách pro kožní podání**:

Podíl mastných kyselin(Viz Zkoušky na čistotu)

Termogravimetrie (2.2.34) při tání může být zkoumáno chování látky

Příklady pomoc. látek a jejich funkce- **FRC**/Čínský lékopis

Funkce	Pomocné látky	Klíčové charakteristiky
Rozpouštědlo	Lactose, sucrose, kaolin, calcium carbonate	Velikost částic, PSD, vlhkost, těžké kovy
Pojivo	Xanthanová klovatina, PEG, škrob	Viskozita, cizorodé částice, pH
Lubrikant	Magnesium-stearát, benzoan sodný, PEG	Velikost částic, obsah vody, bod tání
Rozvolňovadlo	Methylcelulosa, mikrokrytalická celuloza, kukuřičný škrob	Cizorodé částice, viskozita, vlhkost

FRC a USP

USP – specifické testy jsou obsaženy přímo v monografii. Jsou v ní rovněž poznámky o vypuštění testů, například monografie pro mikrokrystallickou celulózu tvrdí, že

“V případech, kdy není riziko problémů spojených s PSD coby funkční charakteristikou této pomocné látky, test může být vypuštěn.”

Kapitola v USP *Excipient performance* <1059> - přehled klíčových funkčních kategorií pomocných látek identifikovaných v USP-NF.

FRC a USP

Obecné kapitoly:

Bulk and Tapped Density <616> ,
Density <699> ,
Crystallinity <695> ,
Crystallinity Determination by Solution Calorimetry <696> ,
Loss on Drying <731> ,
Water Determination <921> ,
Optical Microscopy <776> ,
Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving <786> ,
Light Diffraction Measurement of Particle Size <429> ,
Powder Fineness <811> ,
Specific Surface Area <846> ,
Powder Flow <1174> .

Ko-procesované pomocné látky a FRC

Kombinace pomocných látek (vytvořených například společným mletím, srážením, sprejovým sušením) má jeden z cílů maximalizovat funkčnost těchto látek

MicroceLac (MCC, laktosa), plnivo – přímé stlačení/lisování, vysoký průtok látky

Pharmatose (laktosa, laktitol), plnivo – vysoká stlačitelnost

Hodnocení: průtočnost (sytná a stlačitelná hustota, PSD), stlačitelnost (Heckel plot, Kuwakitova rovnice), charakteristiky tablet (křehkost granulí, tvrdost, rozpadavost)

Handbook of pharmaceutical excipients

Magnesium-stearát

- Funkční kategorie: lubrikant v tabletách a tobolkách
- Použití: v koncentracích 0,25-5,0 %
- Typické vlastnosti: hustota, krystalická forma, bod tání, NIR spektra, plocha specifického povrchu
- Inkompatibility: silné kyseliny, alkálie, soli železa, aspirin, některé vitamíny
- Komentáře k použití pomocné látky

Handbook of pharmaceutical excipients

Lactosa a Kukuřičný škrob (StarLac) – funkční kategorie
disintegrant, tablety pro přímé lisování

Kombinace dobré průtočnosti a stlačitelnosti plus
rychlé rozvolňovací vlastnosti

Způsob přípravy: sprejové sušení směsi dvou látek

Typické vlastnosti: sypná hustota 0.57 g/cm³,

Hausnerův poměr 1.19, PSD tříbodový limit,
rozpustnost

Inkompatibility: viz laktosa a škrob

Příklad připomínky ze strany posuzovatele, pokud žadatel nekontroloval FRC pomocných látek:

*Functionality related characteristics of excipients should be **discussed in** the module **3.2.P.2.2.1.2** and **specifications of excipients** (where relevant) completed with relevant functionality related characteristics should be provided in section **3.2.P.4.1** (if applicable also modules 3.2.P.4.2-3.2.P.4.4 should be updated), **unless the applicant can justify** that these functionality related characteristics of excipients are not a critical parameter for the finished product manufacturing or performance.*

ZÁVĚR

- ❖ Optimální použití pomocné látky snižuje výrobcí přípravku náklady během vývoje i komerční výroby, zvyšuje rovněž funkčnost přípravku.
- ❑ Hodnocení FRC by se mělo opírat o pokyny týkající se farmaceutického vývoje přípravku.
- Informace v EP o FRC není závazná. Přesto by jakostní kritéria pomocné látky měla být založena na pochopení kontextu, ve kterém změna kritické FRC může mít vliv na kvalitu konečného přípravku.



Děkuji za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz