



Univerzita
Karlova

Lékové formy a metody farmaceutické technologie

ČL 2023 – Dopl. 2025

výhled



doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

katedra Farmaceutické technologie

sklubalova@faf.cuni.cz

SÚKL 24. 9. 2025

Přehled revidovaných a nových článků Dopln. 2025



- **Zkušební metody**

- 2.2.42 Hustota pevných látek

- **Metody farmaceutické technologie**

- 2.9.9 Měření konzistence penetrometricky
 - 2.9.34 Hustota prášků
 - 2.9.36 Tok prášku
 - 2.9.50 Analýza velikosti částic pomocí dynamického rozptylu světla **NOVÝ**

- **Obecné texty ke sterilitě**

- 5.1.10 Pokyny pro použití zkoušky na bakteriální endotoxiny
 - 5.1.13 Pyrogenita **NOVÝ**

- **Obecné texty – další**

- 5.15 Funkční charakteristiky pomocných látek
 - 5.31 Léčivé přípravky pro fágovou terapii (**NOVÝ**)

Přehled revidovaných a nových článků Dopl. 2025



▪ **Obecné články**

- Corpora ad usum pharmaceuticum (2034)
- Praeparata pharmaceutica (2619)
- Radiopharmaca (0125)

▪ **Obecné články lékových forem**

- Laminae pro orodispersione (3195) **NOVÝ**
- Ocularia (1163)
- Oromucosalia (1807)
- Parenteralia (0520)
- Praeparata ad irrigationem (1116)
- Praeparata intravesicalia (2811)

Přehled revidovaných a nových článků Dopln. 25



▪ **Obecné statě**

- 5.1.9 Pokyny k použití zkoušky na sterilitu 6.3
- 5.17.2 Doporučení k hodnocení kontaminace viditelnými částicemi

▪ **Obecné články**

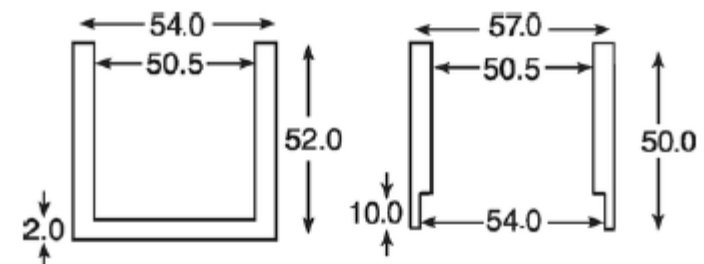
- Praeparata homeopathica (1038)
- Plantae medicinales ad praeparata homeopathica (2045)
- Tincturae maternae ad praeparata homeopathica (2029)

2.2.42 Hustota pevných látek

- závisí na
 - uspořádání molekul (polymorfie, stupeň krystalinity)
 - porozitě (pórovitosti)
 - způsobu přípravy, zpracování a skladování (amorfní, částečně krystalické)
- rozlišuje se
 - hustota krystalu – vlastnost krystalové struktury (krystalografická data)
 - hustota pevné látky – pevná frakce bez dutin
 - hustota částic - pevná frakce + intrapartikulární póry
 - hustota prášku (bulk) – pevná frakce + intrapartikulární + interpartikulární póry – ovlivněna uspořádáním v loži (vliv konsolidace)
- metody: plynový pyknometr (He, 2.9.23), Hg pyknometr (2.9.32), sytná hustota (*untapped bulk density*), sestřesná hustota (*tapped bulk density*) (2.9.34)

2.9.34 Hustota prášků – harmonizovaná stat'

- Objemové vlastnosti prášku (*bulk properties*) závisí
 - na přípravě, zpracování a uchovávání vzorku, tj. na způsobu zacházení
- Sypná hustota (*untapped bulk density*) – změřením objemu vzorku o známé hmotnosti nebo hmotnosti vzorku prášku o známém objemu
 - měření v odměrném válci
 - měření ve volumetru
 - měření v měřicí nádobce
- Setřesná hustota (*tapped bulk density*) je zvýšená hustota dosažená mechanickým sklepáváním nádoby se vzorkem
 - měření v odměrném válci
 - měření ve volumetru
 - měření v měřicí nádobce



Měřicí nádobka (vlevo) a **nástavec** (vpravo) (rozměry v milimetrech)

2.9.36 Tok prášku - harmonizovaná stať

- metody zkoušení
 - sypný úhel
 - konstantní úhel, který svírá povrch kužele prášku s vodorovnou základnou
 - závislý na metodě měření
 - index stlačitelnosti (Carrův index) nebo Hausnerův poměr – viz 2.9.34
 - variantou je měření dynamiky konsolidace
 - tok (sypání) otvorem
 - hmotnost/objem materiálu vysypaného za časový interval ze zásobníku (válce, nálevky, násypky)
 - závislé na použité metodě
 - smyková cela
 - samostatná stať 2.9.49 Stanovení tokových vlastností prášků metodami smykové cely

2.9.9 Měření konzistence penetrometricky

- revize článku
 - měření hloubky průniku (penetrace) do vzorku
 - rozměry tělesa (upřesnění)
 - úprava přípravy vzorku pro měření
- revize probíhá (G12 – 10/25) – bude publikováno ve Pharmeuropa
 - kovová nádobka 2 velikostí podle očekávané hloubky – specifikace rozměrů
 - standardní postup pro vaselinu –roztavit při 100°C, nechat vychladnout při pokojové T, uložit na nejm. 8h do 25.0 ± 0.5 °C, změřit
 - jiné vzorky – musí být specifikovány odlišnosti (T tavení, délka kondicionace, čas od příp. promísení, příp. smykové napětí)

2.9.50 Analýza velikosti částic pomocí dynamického rozptylu světla **NOVÝ**



- stanovení průměrné hydrodynamické velikosti částic + šíře distribuce velikosti submikronových částic dispergovaných v kapalině
 - náhodně se pohybující částice cca do 1 μm
 - nesedimentují, Brownův pohyb
 - měření a analýza kolísání intenzity rozptýleného světla (vliv pohybu částic)
 - závislost na difuzním koeficientu
 - u větších částic kolísá pomaleji (pomalý pohyb),
u menších rychleji (rychlý pohyb)
 - Stokesova-Einsteinova rovnice
- $$\chi = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$
- **střední rozměr ($\bar{x}_{\text{DLS}}$)**
 - harmonický střední rozměr částic vážený intenzitou rozptýleného světla
 - **index polydisperzity (PI)**
 - monodisperzní pod 0,1; 0,1 – 0,4 úzká distribuce, nad 0,4 široká

2.9.50 Analýza velikosti částic pomocí dynamického rozptylu světla **NOVÝ**



■ Měřicí systém

- laser
- držák vzorku s temperací vzorku
- optika, detektor
- korelátor nebo spektrální analyzátor
- SW

- kalibrace 1x ročně pomocí částic s certifikovaným x (latex, $x = 100 \text{ nm}$))

■ Příprava vzorku

- dispergace v médiu (index lomu, viskozita, prosté částic – filtrace $0,2 \text{ }\mu\text{m}$)
- koncentrace ve vhodném rozmezí
- bez nečistot (kolísání signálů)
- teplota

Sterilní přípravky, nepyrogení



- revize textu s ohledem na změny v požadavku nepyrogenity
 - doporučení: 5.1.13 **Pyrogenita**
 - vhodné testy bez využití zkoušky na pyrogeny s využitím králíků (2.6.8. *Rabbit pyrogen test*)
 - **Corpora ad usum pharmaceuticum (2034)**
 - **Praeparata pharmaceutica (2619)**
 - **Praeparata ad irrigationem (1116)**
 - **Praeparata intravesicalia (2811)**
 - **Parenteralia (0520)**
 - probíhá revize *Intravitreálních* přípravků se zobecněním na Intraokulární (*Intravitreální a Intrakamerální*)

- Tekuté přípravky (kapky, vody) jsou prakticky prosté viditelných částic
 - 2.9.20 Kontaminace viditelnými částicemi
 - 5.17.2 Doporučení k hodnocení kontaminace viditelnými částicemi **NOVÝ Dopl. 2022**
- revize probíhá (G12 – 10/25)
 - *For non-liquid veterinary vaccine preparations applied into the eye, if justified and authorized, the requirement for sterility may be replaced by absence of relevant pathogenic micro-organisms and an appropriate low number of contaminating micro-organism based on batch data and process validation, provided that the product remains stable throughout its shelf life.*

Oromucosalia (1807)



- doplnění zkoušek pro vícedávkové kapky a spreje
 - orální kapky – upřesnění definice (aplikace kapátkem) k odlišení od orálních tekutin
 - upřesnění testu Stejnoměrnost a přesnost dávky – obvyklá dávka, hmotnost, 10 opakování, průměr, max $\pm 10\%$
 - orální spreje (obdoba inhaland)
 - Stejnoměrnost dávkové jednotky, zkouška mezi více obaly (inter-container)
 - Stejnoměrnost dávkové jednotky, zkouška v rámci jednoho obalu (intra-container)
 - Hmotnostní stejnoměrnost dávkových jednotek ve vícedávkových obalech
 - Počet dávkových jednotek v obalu
- vyčlenění a přejmenování filmů
 - orální filmy
 - do ústní dutiny – uvolňují léčivé látky do ústní sliznice, systémový účinek
- Sublingvální lyofilizáty
 - pevné jednodávkové přípravky vyrobené lyofilizací
 - k podání pod jazyk
 - léčivé látky se uvolňují ve slinách – systémový účinek
 - rozpadavost do 3 min, disoluce, voda

Filmy dispergovatelné v ústech (Laminae pro orodispersione) (3195) **NOVÝ**



- Pevné přípravky určené k podání do ústní dutiny
 - před spolknutím se rychle rozpadají
 - absorbují se v zažívacím traktu
- Mikrobiologická jakost (5.1.4)
 - limity pro jeden film: 10^2 TAMC, 10^1 TYMC, nepřítomnost *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *St. aureus*
- Zkoušky
 - stejnoměrnost dávkových jednotek (2.9.40)
 - obsahová stejnoměrnost (2.9.6)
 - hmotnostní stejnoměrnost (2.9.5)
 - rozpadavost
 - disoluce

Aktuální práce G12 v lékových formách



- revize požadavků na hodnocení dávkové stejnoměrnosti napříč LF
 - 2.9.5 (UoM), 2.9.6 (UoC), 2.9.40 (UDU), UDD (podané dávky) – intra, inter, 2.9.27 (stejnoměrnost + přesnost dávek z vícedávkových obalů)
 - cíl: kontrola a sjednocení požadavků
 - odhalena řada nesouladů, absence u veterinárních přípravků
 - zpřesnění výpočtu AV (*Acceptance Value*) a akceptační konstanty *k* (*acceptability constant*)
- aktivita vody – příprava monografie
 - methods, the criteria for selection of the appropriate method, the sampling procedure and the instruments
 - s drobnými úpravami bude založeno na <922> *Water activity USP*
 - předpokládaný limit pro nevodné přípravky: 0,6
- penetrometrie

Aktuální práce G12 v lékových formách



- disoluční test
 - 2.9.3 – přístroj 3 a 4 (průtoková cela)
 - 2.9.42 lipofilní přípravky
 - revize textu v souladu s 2.9.3 – průtoková cela
 - úprava obrázků, úprava struktury textu, vzorkování
 - 2.9.4 (náplasti)
- parenterália
 - diskuze ke zkoušce 2.9.17 (Extractable volumes of parenteral preparations)
 - zkouška není ekvivalentní zkoušce UDU!
 - bude upřesněno
- náplasti
 - diskuze s USP nad terminologií (standard terms)
 - *patches, systems, plasters, medicated plasters*
 - diskuze nad testem adhezivity



**Univerzita
Karlova**

Děkuji za pozornost



sklupalova@faf.cuni.cz

SÚKL 24. 9. 2025