

07/2021:20904

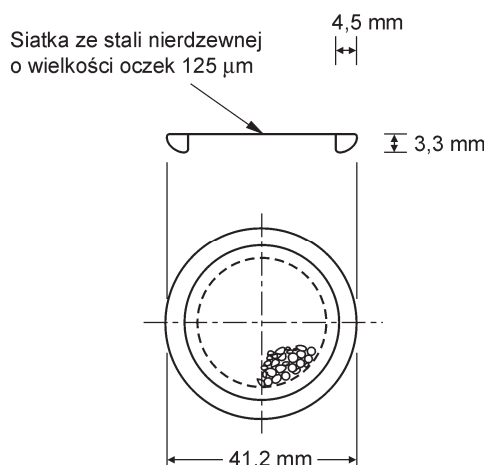
2.9.4. UWALNIANIE SUBSTANCJI CZYNNEJ Z PIASTRÓW

Badanie jest stosowane, aby określić szybkość uwalniania substancji czynnej (czynnych) z piastrów.

W zależności od składu, rozmiarów i kształtu piastra można zastosować, jako odpowiednie, metodę z dyskiem nośnym, z komorą ekstrakcyjną lub z wirującym cylindrem. Badanie może być wykonane z użyciem membrany. Materiał membrany (obojętna porowata celuloza, silikon itp.) nie może wpływać na kinetykę uwalniania substancji czynnej (czynnych) z piastra. Ponadto, nie może zawierać substancji, które modyfikowałyby właściwości piastra (np. oleju smarującego). Membrana może być przed badaniem poddana odpowiednim zabiegom, np. pozostawiona przez 24 h w odpowiednim płynie do uwalniania. Membranę należy umieszczać na powierzchni uwalniającej piastra w taki sposób, aby uniknąć tworzenia się pęcherzy powietrza.

1. METODA Z DYSKIEM NOŚNYM

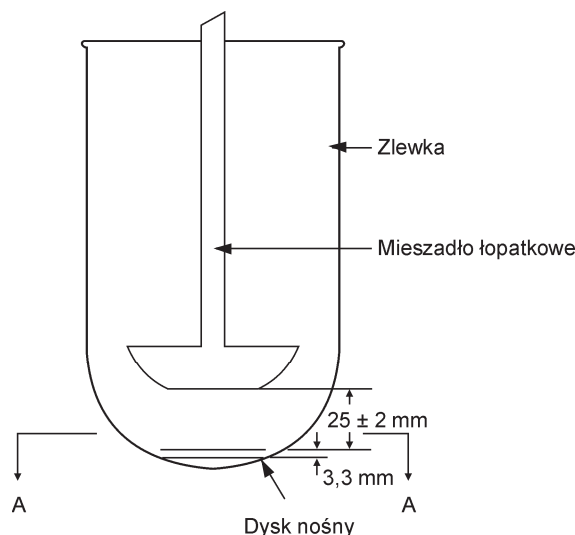
Aparat. Użyć zestawu mieszadła łopatkowego ze zlewką jak w aparacie łopatkowym opisanym w badaniu uwalniania ze stałych doustnych postaci leku (2.9.3) oraz dodatkowo dysku nośnego ze stali nierdzewnej (DN) utworzonego z siatki o wielkości oczek 125 µm (patrz ryc. 2.9.4.-1).



Ryc. 2.9.4.-1. Dysk nośny

DN utrzymuje plaster na dnie zlewki, a jego konstrukcja pozwala na maksymalne zmniejszenie przestrzeni martwej pomiędzy DN i dnem zlewki. DN utrzymuje plaster płasko, z powierzchnią uwalniającą skierowaną do góry, równoległą do dolnej krawędzi mieszadła łopatkowego. Podczas badania odległość pomiędzy dolną krawędzią mieszadła łopatkowego i powierzchnią DN wynosi 25 ± 2 mm (patrz ryc. 2.9.4.-2). Utrzymywana jest temp. $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Zlewka może być przykryta podczas badania, aby zmniejszyć parowanie.

Postępowanie. Napełnić zlewkę podaną objętością płynu do uwalniania i doprowadzić płyn do zalecanej temperatury. Umieścić plaster na DN upewniając się, że powierzchnia uwalniająca jest tak płaska, jak tylko to możliwe. Plaster może być przymocowany do DN z użyciem wskazanego środka adhezyjnego lub z zastosowaniem fragmentu dwustronnej taśmy adhezyjnej. Środek adhezyjny lub taśma są przedtem badane, by ocenić, czy nie występuje interferencja podczas oznaczania ilościowego albo adsorpcja substancji czynnej (czynnych). Docisnąć plaster do adhezyjnej powierzchni DN tak, aby był skierowany powierzchnią



Ryc. 2.9.4.-2. Mieszadło łopatkowe i dysk

uwalniającą do góry. Badany plaster nie może zachodzić poza krawędź DN. W tym celu, zakładając, że preparat jest jednorodny i równomiernie naniesiony na warstwę nośnej, można wyciąć odpowiednią, dokładnie zmierzoną część piastra i użyć do badania szybkości uwalniania. Takie postępowanie może być również konieczne, aby osiągnąć odpowiednie warunki *sink*. Nie może być jednak zastosowane do piastrów typu membranowego. Umieścić płasko na dnie zlewki plaster zamocowany na DN tak, aby powierzchnia uwalniająca była skierowana do góry. Natychmiast uruchomić mieszadło z prędkością, np. 100 obr./min. W ustalonych przedziałach czasowych pobierać próbkę z przestrzeni w połowie pomiędzy powierzchnią płynu do uwalniania i górną krawędzią mieszadła łopatkowego, nie bliżej niż 1 cm od ściany zlewki.

Wykonać badanie zawartości w każdej próbce uwzględniając, jeżeli konieczne, jakiegokolwiek straty objętości. Powtórzyć badanie z kolejnymi piastrami.

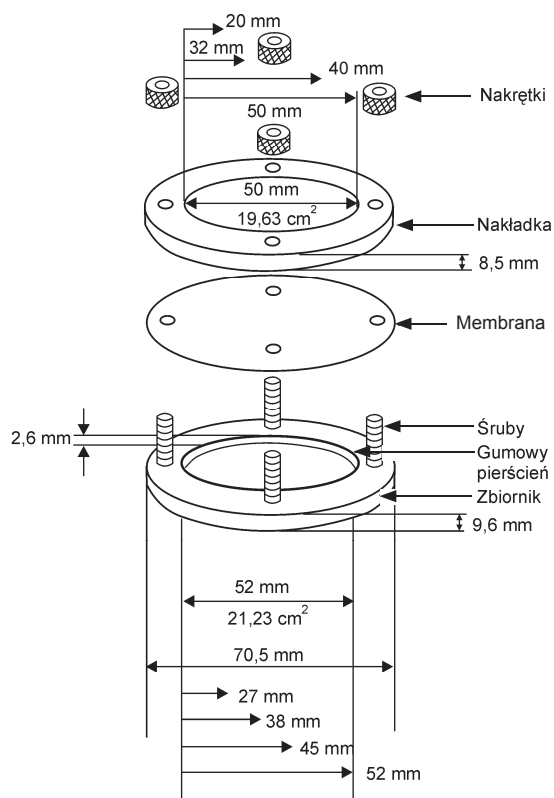
2. METODA Z KOMORĄ

Aparat. Użyć zestawu mieszadła łopatkowego ze zlewką jak w aparacie łopatkowym opisanym w badaniu uwalniania ze stałych doustnych postaci leku (2.9.3) oraz dodatkowo komory ekstrakcyjnej (*komora*).

Komora wykonana jest z chemicznie obojętnych materiałów i składa się z *podstawy* i z *nakładki* oraz, jeżeli to konieczne, z membrany umieszczanej na piastrze, aby izolować go od płynu do uwalniania, który może modyfikować lub niekorzystnie wpływać na fizykochemiczne właściwości piastra (patrz ryc. 2.9.4.-3).

Podstawa. W centralnej części podstawy znajduje się wgłębienie przeznaczone do utrzymania piastra. Wgłębienie ma głębokość 2,6 mm i średnicę odpowiednią do rozmiaru badanego piastra. Mogą mieć zastosowanie następujące średnice: 27 mm, 38 mm, 45 mm, 52 mm, co odpowiada objętościom odpowiednio: 1,49 mL, 2,95 mL, 4,14 mL i 5,52 mL.

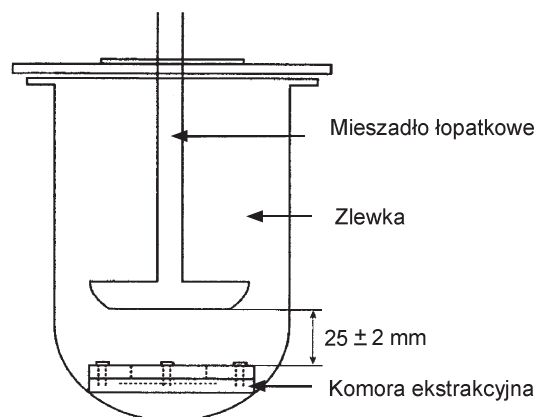
Nakładka. Nakładka posiada w środku otwór o średnicy dobranej do średnicy badanego piastra. Plaster może być w ten sposób dokładnie wyśrodkowany i jego powierzchnia ograniczona. Mogą mieć zastosowanie następujące średnice: 20 mm, 32 mm, 40 mm, 50 mm, co odpowiada powierzchniom odpowiednio: 3,14 cm², 8,04 cm², 12,57 cm² i 19,63 cm². Nakładka jest utrzymywana w miejscu za pomocą nakrętek nakręcanych na śruby umieszczone w podstawie. Połączenie nakładki



Ryc. 2.9.4.-3. Komora ekstrakcyjna

z podstawą jest uszczelnione za pomocą gumowego pierścienia na zbiorniku.

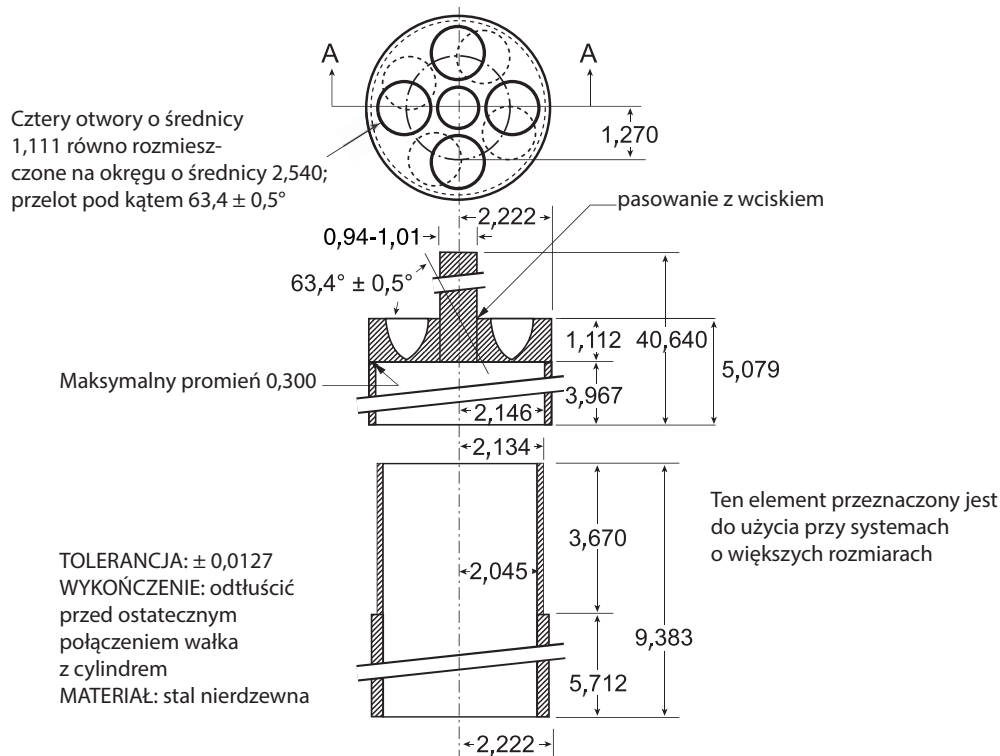
Komora ekstrakcyjna. Komora utrzymuje plaster płasko, równoległe do dolnej krawędzi mieszadła łopatkowego, z powierzchnią uwalniającą skierowaną do góry. Odległość pomiędzy dolną



Ryc. 2.9.4.-4. Zestaw mieszadła łopatkowego z komorą ekstrakcyjną

powierzchnią mieszadła łopatkowego i górną powierzchnią komory wynosi 25 ± 2 mm (patrz ryc. 2.9.4.-4). Utrzymywana jest temp. $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Zlewka może być przykryta podczas badania, aby zmniejszyć parowanie.

Postępowanie. Napełnić zlewkę podaną objętością płynu do uwalniania i doprowadzić płyn do zalecanej temperatury. Umieścić plaster w komorze dokładnie pośrodku, powierzchnią uwalniającą skierowaną do góry. Zamknąć komorę, jeżeli konieczne nanosząc na płaskie powierzchnie substancję hydrofobową (np. wazelinę) tak, aby zapewnić szczelność i pozostanie plastra w miejscu. Wprowadzić komorę płasko na dno zlewki tak, że nakładka znajduje się u góry. Natychmiast uruchomić mieszadło łopatkowe z prędkością, np. 100 obr./min. W ustalonych przedziałach czasowych pobierać próbkę z przestrzeni w połowie pomiędzy powierzchnią płynu do uwalniania i górną krawędzią łopatki, nie bliżej niż 1 cm od ściany zlewki.

Ryc. 2.9.4.-5. Element mieszający z cylindrem
Wymiary w centymetrach

Wykonać badanie zawartości w każdej próbce uwzględniając, jeżeli konieczne, jakiejkolwiek straty objętości. Powtórzyć badanie z kolejnymi plastrami.

3. METODA WIRUJĄCEGO CYLINDRA

Aparat. Użyć zestawu jak w aparacie łopatkowym opisanym w badaniu uwalniania ze stałych doustnych postaci leku (2.9.3). Zastąpić mieszkadło łopatkowe i wałek napędowy elementem mieszającym ze stali nierdzewnej z *cylindelem* (patrz ryc. 2.9.4.-5). Na początku każdego badania plaster jest umieszczany na *cylindrze*. Podczas badania odległość pomiędzy wewnętrzną powierzchnią dna zlewki i *cylindelem* wynosi 25 ± 2 mm. Utrzymywana jest temp. $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Zlewka jest przykryta podczas badania, aby zmniejszyć parowanie.

Postępowanie. Napełnić zlewkę podaną objętością płynu do uwalniania i doprowadzić płyn do zalecanej temperatury. Usunąć z plastra warstwę zabezpieczającą i umieścić plaster stroną adhezyjną na odpowiedniej obojętnej porowatej membranie, która jest co najmniej o 1 cm większa niż wszystkie wymiary plastra. Plaster z membraną umieścić na czystym podłożu, membraną skierowaną do dołu. Mogą być zastosowane dwa sposoby przyklejenia plastra do *cyindra*:

- użyć odpowiedniego środka adhezyjnego na eksponowane krawędzie membrany i, jeżeli konieczne, na nośną warstwę zewnętrzną plastra;
- użyć dwustronnej taśmy adhezyjnej na zewnętrzną ścianę *cyindra*.

Stosując delikatny nacisk ostrożnie umieścić plaster na *cylin-drze*, nośną warstwą zewnętrzną skierowaną do niego tak, aby powierzchnia uwalniająca kontaktowała się z płynem do uwalniania a dłuższa oś plastra otaczała *cylinder*.

Środek adhezyjny jest przedtem badany, by ocenić, czy nie występuje interferencja podczas oznaczania ilościowego albo adsorpcja substancji czynnej (czynnych).

Umieścić *cyliner* w aparacie i natychmiast uruchomić z prędkością, np. 100 obr./min. W ustalonych przedziałach czasowych pobierać próbkę z przestrzeni w połowie pomiędzy powierzchnią płynu do uwalniania i górną krawędzią wirującego *cyindra*, nie bliżej niż 1 cm od ściany zlewki.

Wykonać badanie zawartości w każdej próbce, uwzględniając, jeżeli konieczne, jakiejkolwiek straty objętości. Powtórzyć badanie z kolejnymi plastrami.

4. INTERPRETACJA

Preparat spełnia wymagania badania, jeżeli ilość substancji czynnej (substancji czynnych) uwolnionej z plastra, wyrażona jako ilość na jednostkę powierzchni i czasu, zawiera się w zakresach wartości granicznych podanych dla określonych punktów czasowych.

01/2021:20919

2.9.19. ZANIECZYSZCZENIE CZĄSTKAMI NIEWIDOCZNYMI OKIEM NIEUZBROJONYM⁽¹⁾

Zanieczyszczeniami cząstkami niewidocznymi gołym okiem w preparatach do wstrzykiwań i płynach do infuzji określa się mimowolnie obecne w tych preparatach nierozpuszczalne cząstki, inne niż pęcherzyki powietrza, zdolne do przemieszczania się z prądem płynu. Zanieczyszczenie cząstkami niewidocznymi może pochodzić z różnych źródeł i jest minimalizowane w zależności od ich rodzaju. Poziom zanieczyszczenia cząstkami niewidocznymi w preparatach pozajelitowych musi być kontrolowany.

⁽¹⁾ Rozdział ten został poddany procesowi harmonizacji wymagań farmakopealnych. Patrz rozdział 5.8 Harmonizacja wymagań farmakopealnych.

Badanie obecności zanieczyszczeń cząstkami niewidocznymi prowadzi się dwiema opisanymi poniżej metodami: metodą 1 (pomiar liczby cząstek na zasadzie zaciemnienia światła) i metodą 2 (mikroskopowy pomiar liczby cząstek). Do oznaczania cząstek niewidocznych okiem nieuzbrojonym w preparatach do wstrzykiwań i płynach infuzyjnych wskazana jest metoda 1. Aby potwierdzić zgodność niektórych preparatów z wymaganiami, konieczne może jednak okazać się przeprowadzenie badania metodą opartą na zasadzie zaciemnienia światła, a następnie metodą mikroskopową.

Nie wszystkie preparaty pozajelitowe mogą być badane na obecność cząstek niewidocznych okiem nieuzbrojonym jedną lub dwiema wymienionymi metodami. Jeżeli nie można zastosować metody 1, np. w przypadku preparatów o zmniejszonej przezroczystości lub zwiększonej lepkości, takich jak emulsje, preparaty koloidalne lub liposomowe, badanie prowadzi się metodą 2. Podobnie preparaty, które są podatne na tworzenie pęcherzyków powietrza lub gazu po umieszczeniu w aparacie pomiarowym, mogą również wymagać szczególnej uwagi podczas przygotowania próbki i/lub badania liczby cząstek metodą mikroskopową. Badane preparaty o zbyt dużej lepkości, uniemożliwiającej zastosowanie powyższych metod, można, o ile to konieczne, rozcieńczyć ilościowo odpowiednim rozpuszczalnikiem wolnym od cząstek w celu zmniejszenia lepkości tak, aby możliwe było przeprowadzenie analizy.

Wyniki uzyskane w badaniu pojedynczego pojemnika lub grupy pojemników nie mogą być z całkowitą pewnością odniesione do pozostałych pojemników, które nie zostały przebadane. Aby uzyskane wyniki zostały prawidłowo wykorzystane do oceny poziomu zanieczyszczeń nierozpuszczalnych w serii zawierającej dużą ilość jednostek, konieczne jest ustalenie statystycznie uzasadnionego planu próbkowania.

METODA 1. POMIAR LICZBY CZĄSTEK NA ZASADZIE ZACIEMNIENIA ŚWIATŁA

Użyć odpowiedniego aparatu działającego na zasadzie zaciemnienia światła, który pozwala na automatyczny pomiar wielkości cząstek i określenie ich liczby w odniesieniu do wielkości.

Aparat kalibrować z użyciem odpowiedniego, certyfikowanego materiału odniesienia, który stanowi dyspersja sferycznych cząstek o znanej średnicy od 10 µm do 25 µm. Dyspersja cząstek wzorcowych jest sporządzona w *wodzie wolnej od cząstek OD*. Należy zachować ostrożność, aby podczas sporządzania dyspersji nie doszło do agregacji cząstek wzorcowych.

Ogólne środki ostrożności

Badanie prowadzić w warunkach ograniczających możliwość zanieczyszczenia cząstkami, najlepiej w łożu z laminarnym nawiewem powietrza.

Sprzęt szklany i aparat filtracyjny, wyłączając sączki membranowe, bardzo starannie umyć ciepłym roztworem detergentu i płukać dużą ilością wody do usunięcia śladów detergentu. Bezpośrednio przed użyciem sprzęt ponownie opłukać z góry na dół, z zewnątrz, a następnie wewnątrz, *wodą wolną od cząstek OD*.

Zachować ostrożność, aby w badanym płynie nie powstały pęcherzyki powietrza, szczególnie, gdy porcje preparatu są przenoszone do pojemnika, w którym prowadzi się oznaczenie.

Aby sprawdzić, czy warunki badania są odpowiednie, czy szkło zostało właściwie umyte oraz czy używana woda pozbawiona jest zanieczyszczeń nierozpuszczalnych, wykonać następujące badanie: oznaczyć zanieczyszczenia nierozpuszczalne w 5 próbkach *wody wolnej od cząstek OD*, każda po 5 mL, wg metody opisanej poniżej. Jeżeli liczba cząstek o średnicy 10 µm lub większych przekracza 25 w zbiorczej objętości 25 mL, podjęte środki ostrożności nie są wystarczające. Należy powtórzyć wszystkie czynności przygotowawcze, aż środowisko badania, sprzęt szklany i woda będą odpowiednie.