

01/2016:20903

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

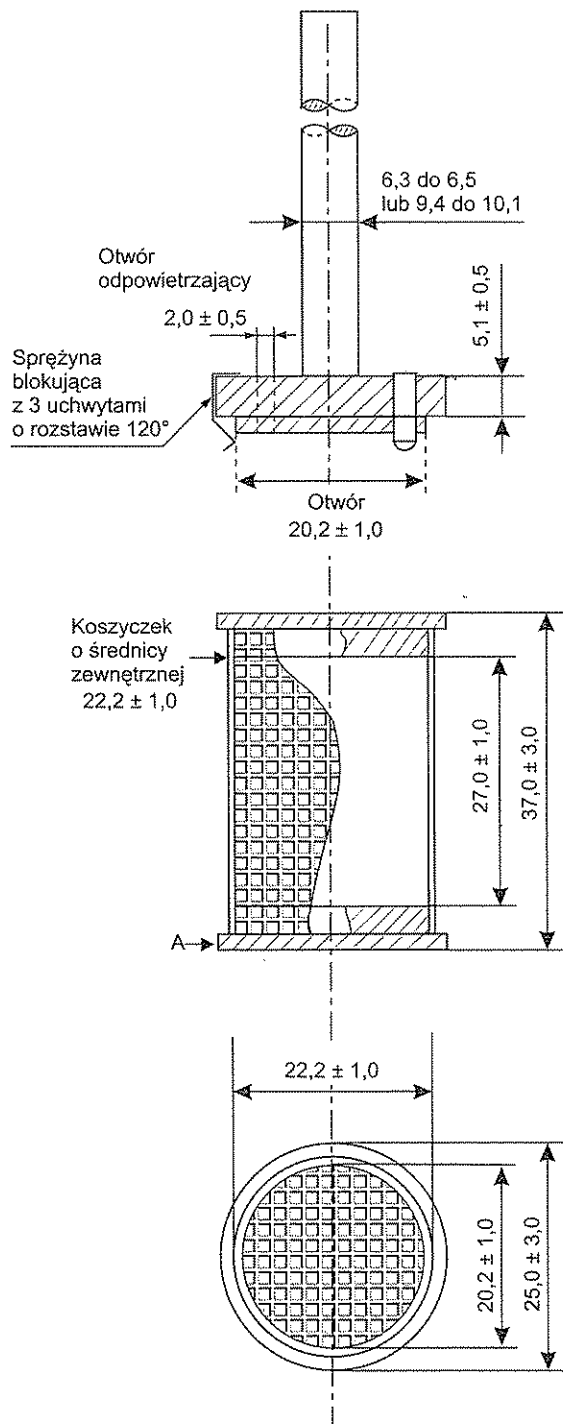
Aparat 1 (Aparat koszyczkowy). Zestaw składa się z następujących elementów: zlewki, która może być przykrywana, wykonanej ze szkła lub innego obojętnego przezroczystego materiału⁽²⁾; silnika; wałka napędowego i cylindrycznego koszyczka (element mieszający). Zlewka jest częściowo zanurzona w odpowiedniej łaźni wodnej o właściwych rozmiarach lub jest ogrzewana za pomocą odpowiedniego urządzenia np. płaszcza grzewczego. Łaźnia wodna lub urządzenie grzewcze pozwala na utrzymanie wewnątrz zlewki temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 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 łagodne obracający się element mieszający. Wskazane jest, aby podczas badania aparat umożliwiał obserwację 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 $\pm 4\%$.

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 połączonych warstwą o grubości ok. $2,5 \mu\text{m}$ (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.

Aparat 2 (Aparat łopatkowy). Użyć zestawu aparatu 1 z tym, że elementem mieszającym jest mieszadło składające się z łopatką 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. Łopaska 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 łopaska, 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. Łopaska 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



- 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.

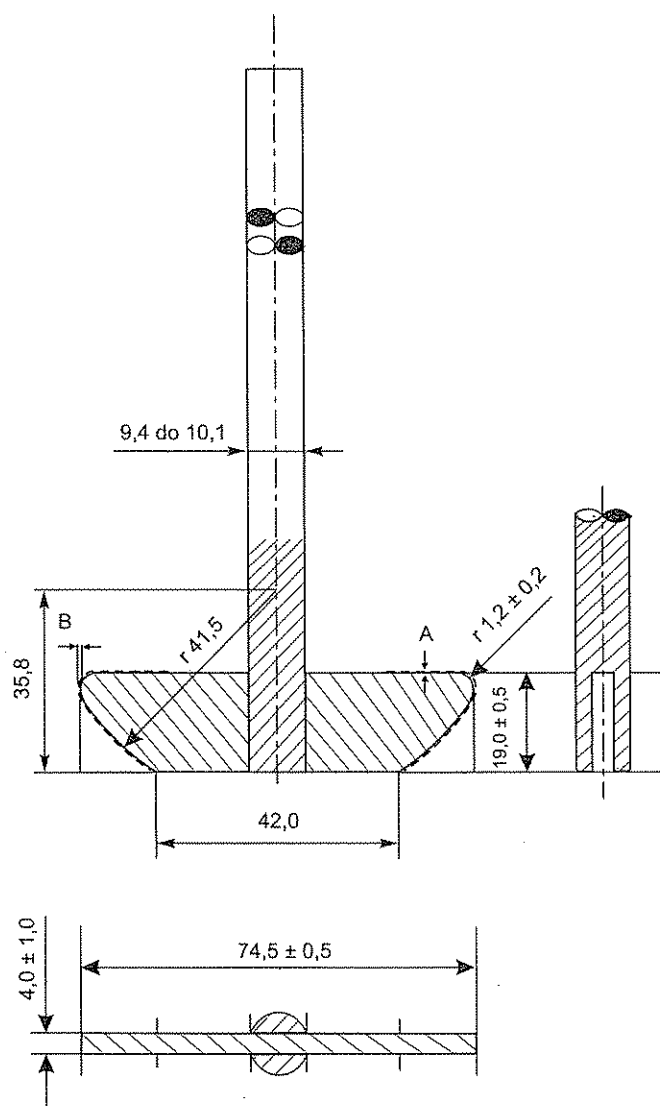
Ryc. 2.9.3.-1. Aparat 1, koszyczek elementu mieszającego
Wymiary w milimetrach

⁽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.

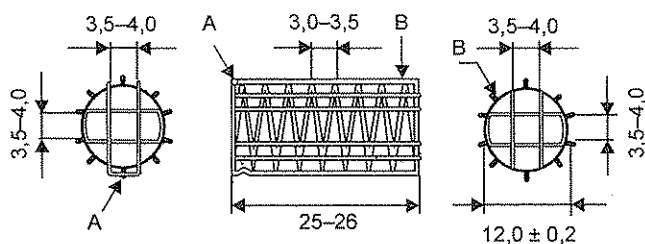
⁽³⁾ Jeżeli jest użyta pokrywa, posiada ona odpowiednie otwory pozwalające na wprowadzenie termometru i pobranie próbek.

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.



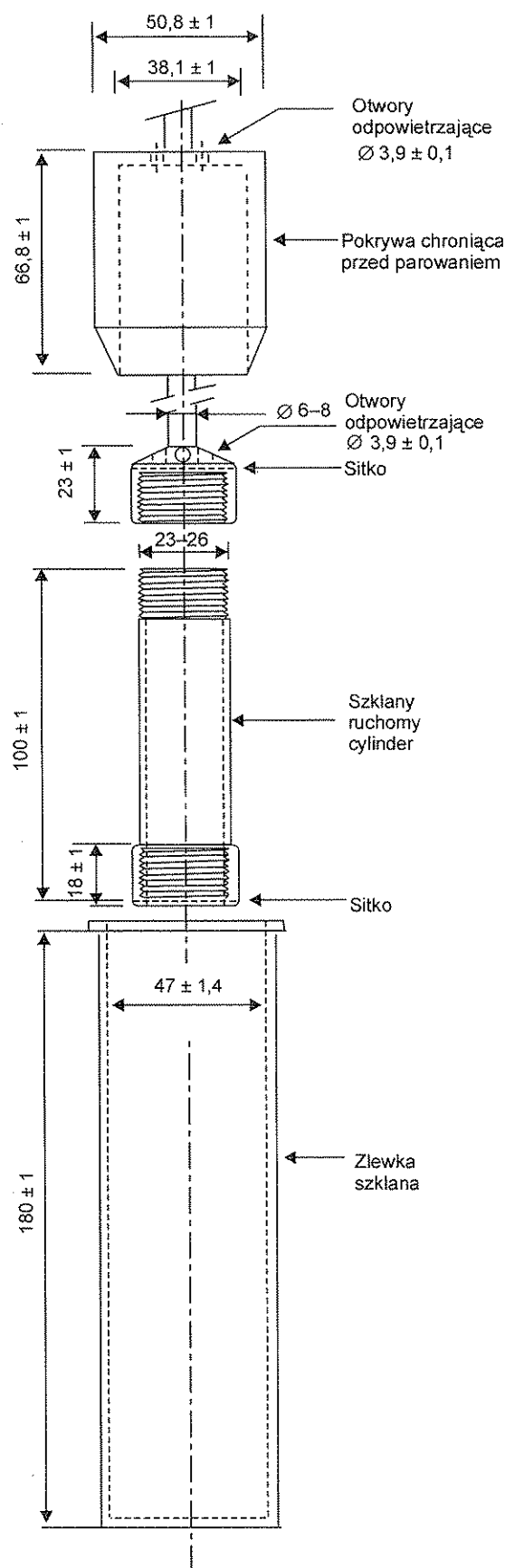
Gdy część obraca się względem środkowej osi, wymiary A i B nie ulegają zmianie więcej niż o 0,5 mm. Dopuszcza się odchylenia $\pm 1,0$ mm, jeżeli nie określono inaczej.

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



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

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



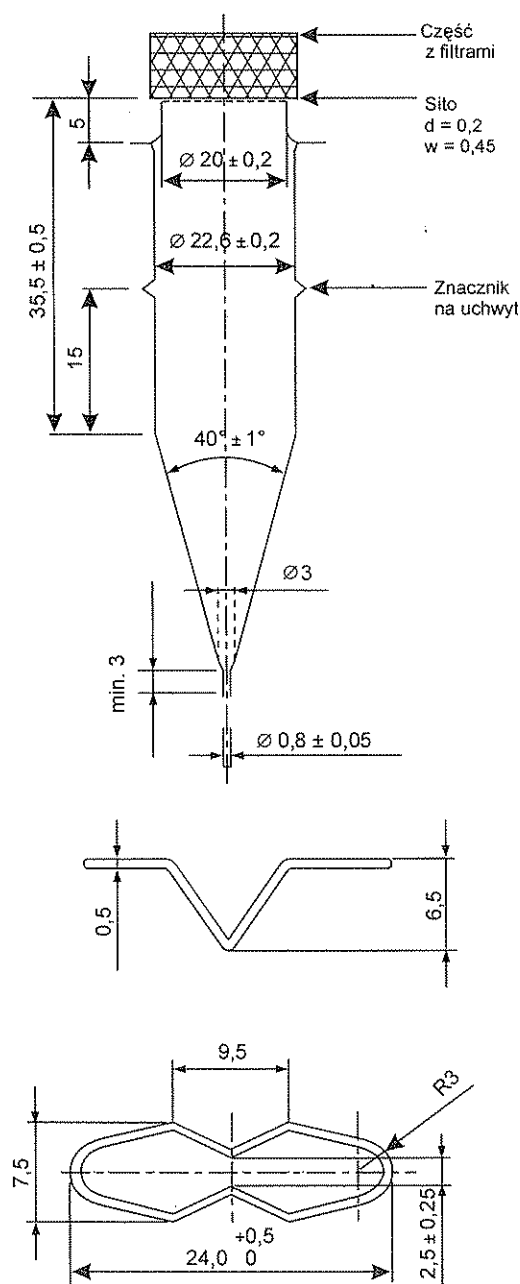
Ryc. 2.9.3.-4. Aparat 3, zlewka szklana i ruchomy cylinder
Wymiary w milimetrach

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); siatka 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 zlewki oraz, jeżeli to konieczne, przesuwający cylindry poziomo pomiędzy kolejnymi rzędami zlewki. Zlewki są częściowo zanurzone w odpowiedniej łaźni wodnej o stosownych wymiarach, utrzymującej podczas badania temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Żaden z elementów zestawu, ani też środowisko, w którym zestaw jest umieszczony nie przyczyniają się do znaczącego ruchu, wstrząsów lub wibracji,

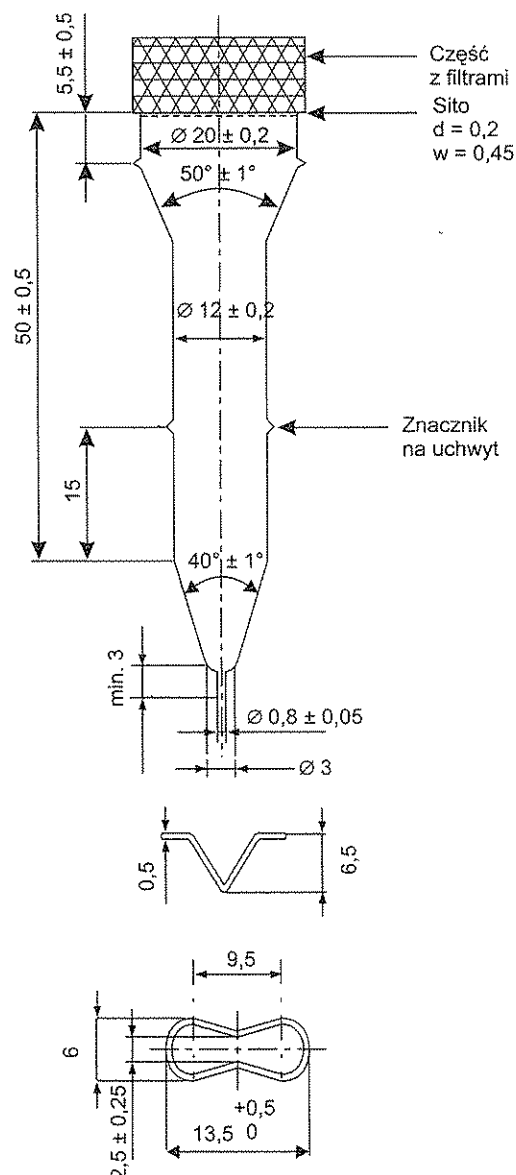
poza tymi jakie są wywołane przez łagodnie przesuwający się pionowo cylinder. Stosuje się urządzenie, które pozwala na wybór i trzymanie prędkości ruchu posuwisto-zwrotnego zgodnie z zaleconą prędkością zanurzania, przy odchyleniu najwyżej $\pm 5\%$. Wskazane jest, aby aparat umożliwiał obserwację preparatów 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 $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. 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



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

960 mL/h, przy standardowej szybkości przepływu 4 mL/min, 8 mL/min lub 16 mL/min. Uzyskiwany przepływ musi być stały ($\pm 5\%$ 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 umieszczenia specjalnych postaci leku w komorze. Komora jest zanurzona w łaźni wodnej utrzymującej temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

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, np. politetrafluoroetyleny, 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.

POSTĘPOWANIE

APARAT 1 i 2

Stale postacie leku o niemodyfikowanym uwalnianiu

Postępowanie. Umieścić ustaloną objętość ($\pm 1\%$) płynu do uwalniania w zlewce wskazanego aparatu. Zmontować aparat, doprowadzić temperaturę płynu do $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 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 postaci leku, 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 koszyeczka lub łopatką, 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 postaci leku.

⁽⁴⁾ Pobrane próbki sączy się natychmiast po pobraniu, o ile nie wykazano, że sączenie nie jest konieczne. Użyć sączek obojętny, który nie powoduje

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 $\pm 0,05$ 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. Próbkę mają być pobrane tylko w ustalonych punktach czasowych, z tolerancją $\pm 2\%$.

Stale postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Postępowanie. Postępować jak podano dla postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu.

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

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

Stale postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Postępowanie. Stosować metodę A lub metodę B.

Metoda A

– **Faza kwasu.** Umieścić w zlewce 750 mL kwasu solnego ($0,1\text{ mol/L}$) RM i zmontować aparat. Temperaturę płynu do uwalniania doprowadzić do $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Umieścić w aparacie 1 jednostkę postaci leku, przykryć zlewkę i uruchomić aparat z zaleconą prędkością. Po 2 h badania w kwasie solnym ($0,1\text{ mol/L}$) 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 ustalenie pH w czasie 5 min. Przy aparacie pracującym z podaną prędkością, dodać do płynu w zlewce 250 mL roztworu dwunastowodnego fosforanu trisodu OD ($0,20\text{ mol/L}$) o temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Jeżeli to konieczne, doprowadzić do pH 6,8 $\pm 0,05$ 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 ($0,1\text{ mol/L}$) RM i zmontować aparat. Temperaturę płynu do uwalniania doprowadzić do $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Umieścić w aparacie 1 jednostkę postaci leku, przykryć zlewkę i uruchomić aparat z zaleconą prędkością. Po 2 h badania w kwasie solnym ($0,1\text{ mol/L}$) 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. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Usunąć kwas ze zlewki i dodać 1000 mL buforu fosforanowego o pH 6,8 przygotowanego przez zmieszanie 3 objętości kwasu solnego ($0,1\text{ mol/L}$) RM z 1 objętością roztworu dwunastowodnego fosforanu trisodu OD ($0,20$

adsorpcji substancji czynnej, ani nie zawiera ekstrahujących się substancji, które interferowałyby podczas analizy.

⁽⁵⁾ Metoda odpowietrzania jest następująca: łagodnie mieszając ogrzać płyn do temperatury ok. 41°C , natychmiast sączyć w próżni z użyciem sączka o wielkości porów $0,45\text{ }\mu\text{m}$ 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.

mol/L) i doprowadzając pH, jeżeli to konieczne, do $6,8 \pm 0,05$ 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 $\pm 2\%$.

APARAT 3

Stałe postacie leku o niemodyfikowanym uwalnianiu

Postępowanie. W każdej ze zlewek aparatu umieścić przepisaną objętość ($\pm 1\%$) płynu do uwalniania. Zmontować aparat, doprowadzić płyn do uwalniania do temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ i usunąć termometr. W każdym z ruchomych cylindrów umieścić po 1 jednostce postaci leku 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 badanego leku.

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 niemodyfikowanym uwalnianiu w Aparacie 1 i 2.

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

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Postępowanie. Postępować jak podano dla postaci leku o niemodyfikowanym 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

Postępowanie. 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 niemodyfikowanym uwalnianiu

Postępowanie. Do wskazanej komory wprowadzić szklane kulki. Jedną jednostkę postaci leku umieścić na powierzchni kulek lub, jeżeli zalecono, w uchwycie z drutu. Zamontować element z filrami i połączyć części ze sobą z użyciem odpowiedniego urządzenia zaciskającego. Z użyciem pompy wprowadzić poprzez dno komory ogrzaną do temp. $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 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 postaci leku.

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

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

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Postępowanie. Postępować jak podano dla postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu w Aparacie 4.

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

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

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Postępowanie. 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

Stałe postacie leku o niemodyfikowanym 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 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 jednostka: nie mniej niż $Q + 5\%$.
S_2	6	12 jednostek ($S_1 + S_2$): średnia wartość nie mniej niż Q , wszystkie jednostki nie mniej niż $Q - 15\%$.
S_3	12	24 jednostki ($S_1 + S_2 + S_3$): średnia wartość nie mniej niż Q , najwyżej 2 jednostki mniej niż $Q - 15\%$, wszystkie jednostki 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.

Tabela 2.9.3.-2. (cd.)

Poziom	Liczba badanych jednostek	Kryterium akceptacji
L_2	6	Średnia wartość dla 12 jednostek ($L_1 + L_2$) 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.
L_3	12	Średnia wartość dla 24 jednostek ($L_1 + L_2 + L_3$) mieści się w zakresie każdego z zaleconych przedziałów i nie jest mniejsza niż ustalona ilość w końcowym punkcie czasowym. Najwyżej 2 z 24 jednostek przekraczają zalecone zakresy o więcej niż 10% w stosunku do zawartości deklarowanej; najwyżej dla 2 jednostek z 24 wartość w końcowym punkcie czasowym jest mniejsza niż ustalona o więcej niż 10% w stosunku do zawartości deklarowanej; żadna jednostka 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 niego ilość substancji czynnej 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 ($A_1 + A_2$): średnia wartość nie więcej niż 10% uwolnienia, żadna pojedyncza jednostka nie więcej 25% uwolnienia.
A_3	12	24 jednostki ($A_1 + A_2 + A_3$): średnia wartość nie więcej niż 10% uwolnienia, żadna pojedyncza jednostka nie więcej 25% uwolnienia.

Faza buforu. Jeżeli nie określono inaczej, wymagania są spełnione, jeżeli ilości substancji czynnej uwolnionej z badanej jednostki postaci leku 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 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 jednostka: nie mniej niż Q + 5%.
B_2	6	12 jednostek ($B_1 + B_2$): średnia wartość nie mniej niż Q, wszystkie jednostki nie mniej niż Q - 15%.
B_3	12	24 jednostki ($B_1 + B_2 + B_3$): średnia wartość nie mniej niż Q, najwyżej 2 jednostki mniej niż Q - 15%, wszystkie jednostki nie mniej niż Q - 25%.

Wytyczne dotyczące badania uwalniania podano w rozdziale 5.17.1.

01/2016:20940

2.9.40. JEDNOLITOŚĆ JEDNOSTEK PREPARATÓW DAWKOWANYCH⁽¹⁾

Dla zapewnienia identyczności jednostek postaci leku dawkowanego, każda jednostka dawkowania powinna zawierać substancję czynną w ilości mieszczącej się w wąskim zakresie odchylenia od dawki deklarowanej. Jednostki postaci leku dawkowanego to postacie zawierające w każdej jednostce pojedynczą dawkę substancji czynnej lub jej część. Jeżeli nie zostało inaczej ustalone, wymaganie jednolitości jednostek preparatów dawkowanych nie dotyczy roztworów, zawieszin, emulsji lub żeli w pojemnikach jednodawkowych, przeznaczonych do stosowania na skórę. Badanie jednolitości zawartości nie jest wymagane dla preparatów wielowitaminowych, jednowitaminowych i z solami mineralnymi.

Termin „jednolitość jednostek preparatów dawkowanych” definiuje się jako stopień identyczności ilości substancji czynnej w poszczególnych jednostkach preparatu dawkowanego. Jeżeli nie ustalono inaczej w innych zapisach Farmakopei, wymagania zawarte w tym rozdziale odnoszą się do każdej substancji czynnej obecnej w jednostce dawkowania preparatu, który zawiera jedną lub więcej substancji czynnych.

Jednolitość jednostek dawkowania może być wykazana w jednym z dwóch badań: badaniu na podstawie jednolitości zawartości lub badaniu na podstawie odchylenia masy (patrz tabela 2.9.40.-1).

Badanie na podstawie jednolitości zawartości preparatów dawkowanych polega na oznaczeniu zawartości substancji czynnej (czynnych) w pewnej liczbie poszczególnych jednostek postaci leku tak, aby określić, czy zawartość w każdej jednostce mieści się w ustalonych granicach. Metoda badania na podstawie jednolitości zawartości może być zastosowana we wszystkich przypadkach.

Badanie na podstawie odchylenia masy ma zastosowanie dla następujących postaci leku:

- (1) roztwory umieszczane w pojemnikach jednodawkowych lub w kapsułkach miękkich;
- (2) stałe postacie leku (w tym proszki, granulaty i jałowe stałe postacie leku) umieszczane w jednodawkowych pojemnikach

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