

LEKOVITI PREPARATI

Lekoviti preparati koje propisuju monografije u ovom poglavlju, podjeljeni su u tri dela; preparati za oralnu upotrebu, preparati za kožu/spoljašnju upotrebu, i preparati za specifična mesta aplikacije.

Kapsule

Granule.

Tečni preparati za oralnu upotrebu

Praškovi za oralnu upotrebu

Tablete

Lekovite pene

Tečni preparati za primenu na koži

Štapići - stikovi, bacili

Praškovi za spoljašnju upotrebu

Polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu

Transdermalni flasteri

Preparati za uši

Preparati za oči

Preparati za nos

Parenteralni preparati

Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom - aerosoli

Preparati za inhalaciju

Preparati za irigaciju

Rektalni preparati

Lekoviti tamponi

Vaginalni preparati

KAPSULE

Capsulae

Zahtevi izneti u ovoj monografiji ne moraju obavezno da budu ispunjeni ukoliko se kapsule ne koriste za oralnu primenu. Zahtevi za takve kapsule nalaze se u odgovarajućim monografijama, na primer Rektalni preparati ili Vaginalni preparati.

DEFINICIJA

Kapsule su čvrsti preparati namenjeni za oralnu upotrebu. Sastoje se od tvrde ili meke čaurice različitog oblika i veličine, u kojoj se nalazi jedna doza lekovite supstance.

Zid čaurice napravljen je od želatine čija se konzistencija može doterivati dodatkom glicerola ili sorbitola. Osim želatine kao osnovnog sastojka, u zidu čaurice mogu da budu prisutne i druge pomoćne materije, kao što su površinski aktivne materije, supstance za postizanje neprovidnosti, konzervansi, zaslađivači i zakonski dozvoljene boje. Na površini čaurice mogu se nalaziti i karakteristične oznake.

Sadržaj kapsula može da bude čvrst, tečan ili pastozne konzistencije. Sastoji se od jedne ili više lekovitih supstanci. Može da sadrži i pomoćne materije kao što su rastvarači, sredstva za dopunjavanje, lubrikansi i sredstva za raspadaanje. Sadržaj kapsule ne sme da reaguje sa zidom čaurice.

U kontaktu sa digestivnim tečnostima zid čaurice se rastvara i oslobađa se sadržaj, odnosno lekovita supstanca.

Kada je primenljivo, ambalaža za kapsule mora da odgovara zahtevima datim u poglavljima *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže (3.1 i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2 i potpoglavlja)*.

Vrste kapsula su:

- tvrde kapsule,
- meke kapsule,
- gastro-rezistentne kapsule,
- kapsule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance.

IZRADA

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji kapsula moraju se preduzeti mere da se obezbedi mikrobiološka čistoća, u skladu sa zahtevima za *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance. (2.9.6). Ako nije drugačije propisano i odobreno, kapsule koje sadrže manje od 2 mg lekovite supstance ili ako ona čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, moraju da odgovaraju zahtevima testa B za ispitivanje ujednačenosti sadržaja (lekovite supstance) u jednodoznim preparatima. Ako preparat ima više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se odnosi samo na supstancu koja ispunjava gore navedene uslove. Ispitivanje se ne zahteva kod preparata koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Variranje mase. (2.9.5). Kapsule moraju da ispunjavaju zahteve navedene kod ispitivanja variranja mase doziranih preparata.

Ukoliko je ispitivanje ujednačenosti sadržaja propisano za sve lekovite supstance, nije potrebno ispitivanje variranja mase.

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz kapsula. Ovo ispitivanje može da bude propisano za pojedine preparate kapsula i vrši se ciljem da se pokaže da se lekovita supstanca iz kapsula oslobađa na propisan način. Ispitivanje se, kada je to propisano, vrši prema propisu za ispitivanje br-

zine rastvaranja lekovite supstance iz čvrstih lekovitih preparata (2.9.3), (*Dissolution Test for Solid Dosage Forms*)

ČUVANJE

Kapsule se čuvaju u dobro zatvorenoj ambalaži, najviše na 30 °C.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačen konzervans ukoliko je prisutan u preparatu.

Tvrde kapsule

DEFINICIJA

Tvrde (želatinske) kapsule se sastoje iz dva šuplja cilindrična dela koji su s jedne strane zaobljeni i zatvoreni, a sa druge strane otvoreni.

IZRADA

Lekovita supstanca (supstance) u tvrdim kapsulama je obično u obliku praška ili granulata i puni se u jedan cilindrični deo koji čini telo kapsule, preko koga se stavlja drugi cilindrični deo, koji čini poklopac kapsule. Poklopac mora da obezbedi da kapsula bude trajno zatvorena. Sigurnost u pogledu zatvorenosti može da se poveća na pogodan način, kod posebnih tipova tvrdih kapsula.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Tvrde kapsule moraju da odgovaraju zahtevima za ispitivanje raspadljivosti tableta i kapsula (2.9.1). Ispituje se šest kapsula. Kao tečni medijum za ispitivanje se koristi *voda R*, a kada je to propisano i odobreno, koristi se *0,1 M hlorovodonična kiselina* ili *veštački želudačni sok R*. Ako tokom ispitivanja kapsule isplivavaju na površinu, dodaje se disk. Ako nije drugačije propisano, posle 30 min, rada uređaj se zaustavi i proverí stanje kapsula. Svih šest ispitivanih kapsula moraju se raspasti za 30 min.

Meke kapsule

DEFINICIJA

Meke (želatinske) kapsule imaju mekši zid od tvrdih, izrađene su iz jednog dela i mogu biti različitog oblika.

IZRADA

Meke kapsule se obično istovremeno formiraju, pune sadržajem i zatvaraju uz pomoć specijalnih mašina. Za izradu manjih količina mekih kapsula mogu da se koriste već gotove prazne meke želatinske kapsule. U samom zidu čaurice može da se nalazi lekovita supstanca.

Sadržaj mekih kapsula je tečan. Tečnost može da bude lekovita supstanca u tečnom agregatnom stanju, čvrsta leko-

vita supstanca rastvorena u nekom rastvaraču ili suspendovana u tečnom medijumu, ili neka relativno meka pastozna smeša.

Zbog bliskog kontakta želatinskog zida sa tečnim sadržajem, postoji mogućnost migracije nekog od sastojaka sadržaja u pravcu zida kapsule ili obrnuto.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Meke kapsule se ispituju prema propisu za ispitivanje raspadljivosti tableta i kapsula (2.9.1). Ispituje se šest kapsula. Kao tečni medijum koristi se *voda R* ili, ako je propisano i odobreno, *0.1M hlorovodonična kiselina* ili *želudačni sok, veštački R*. U svaku cev za ispitivanje se stavlja disk, izuzev ako na disku zaostaje tečni sadržaj iz meke kapsule. U takvim slučajevima i ako je to odobreno, disk se ne stavlja. Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, aparatura se zaustavi posle 30 min i proverí stanje kapsula. Kapsule se moraju raspasti za 30 min. Ukoliko kapsule ne uspeju da se raspadnu zbog lepljenja na diskove, tada se ispitivanje ponavlja sa novih šest kapsula, a diskovi se izostavljaju. Kapsule odgovaraju zahtevima ako se u propisanom vremenu raspadne svih šest kapsula.

Gastro-rezistentne kapsule

DEFINICIJA

Gastrorezistentne kapsule su kapsule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Formulíšu se tako da budu otporne na delovanje želudačnog soka i da oslobode lekovitu supstancu (supstance) u crevnom fluidu (tečnosti). Izrađuju se prevlačenjem tvrdih ili mekih kapsula gastrorezistentnim, odnosno enterosolubilnim prevlakama ili tako da se kapsule pune granulama ili peletama koje su prevučene gastrorezistentnom prevlakom.

IZRADA

Kada su kapsule napunjene granulama ili peletama prevučenim gastrorezistentnim filmom, ispituje se na pogodan način da li je oslobađanje lekovite supstance iz takvog oblika zadovoljavajuće.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Postupak ispitivanja raspadljivosti (2.9.1) je u slučaju acidorezistentnih kapsula modifikovan. Postoje dva tečna medijuma za ispitivanje. Preparat (šest kapsula) se najpre ispituje u *0,1 M hlorovodoničnoj kiselini* i to 2 h bez diskova, a vreme ispitivanja može da bude i drugačije, ukoliko je to propisano u pojedinom slučaju. Proverí se stanje kapsula. Iako vreme za koje preparat treba da bude rezistentan na kiseli medijum može da varira u zavisnosti od formulacije (najčešće 2 do 3 h), ne sme da bude kraće od 1 h, čak i kada je to propisano. Na kapsulama ne smeju da se pojave znaci raspadanja ili rupture koji bi omogućili oslobađanje sadržaja.

Kapsule koje su prethodno ispitane u kiselom medijumu prenesu se u medijum za ispitivanje koji se sastoji iz *rastvora fosfatnog pufera pH 6,8 R*. Kada je to propisano i odobreno, fosfatnom puferu može da se doda pankreas u prahu. Na svakih 100 ml rastvora pufera dodaje se 0,35 g pankreas u prahu R. U svaku cev stavi se disk i pusti da aparat radi 60 min, zatim se proverí stanje kapsula. Svih šest ispitivanih kapsula moraju da se raspadnu u fosfatnom puferu za 60 min. Ukoliko kapsule ne mogu da se raspadnu u propisanom vremenu zbog lepljenja na diskove, ispitivanje se ponovi sa još šest uzoraka kapsula, ali se diskovi ne stavljaju. Kapsule zadovoljavaju zahteve ispitivanja ako se svih 6 uzoraka raspadne.

Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance

DEFINICIJA

Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem su tvrde ili meke kapsule u kojima se u čaurici ili sadržaju kapsule nalaze specijalne pomoćne materije, ili je specijalnim postupcima obrađena sama čaurica ili sadržaj kapsule, ili oboje, tako da se modifikuje mesto oslobađanja lekovite supstance ili brzina njenog oslobađanja.

IZRADA

Na pogodan način ispituje se da li se lekovita supstanca pravilno oslobađa iz kapsule.

GRANULE

Granulata

Zahtevi koje treba da zadovolje granule koje se koriste za izradu rastvora i suspenzija za oralnu primenu navedeni su u monografiji Tečni preparati za oralnu upotrebu.

DEFINICIJA

Granule su preparati koji se sastoje od čvrstih, suvih agregata čestica. Agregati treba da imaju dovoljnu fizičku otpornost pri običnom rukovanju. Granule su namenjene za oralnu upotrebu.

Preparati granula se gutaju direktno, ili se žvaću, a neki se rastvaraju ili disperguju u vodi ili drugoj tečnosti pre aplikacije.

Granule sadrže jednu ili više lekovitih komponenti, sa ili bez pomoćnih materija. Po potrebi dodaju se još i zakonski dozvoljene boje i korigensi.

Granule mogu da predstavljaju jednodozne ili višedozne preparate. Jednodozni preparati granula pakuju se individualno (kesice, papirne kapsule, bočice), a u višedoznim se

mora nalaziti kašičica ili merica za odmeravanje pojedinačne doze.

Kada je primenljivo, ambalaža za granule mora da ispunjava zahteve koji se navode u delu *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže (3.1. i potpoglavlja) i Kontejneri (3.2. i potpoglavlja)*.

Vrste granula su:

- šumeće (efervescentne) granule,
- obložene granule,
- gastro-rezistentne granule,
- granule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance.

IZRADA

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji granula preduzimaju se mere da se obezbedi mikrobiološki čistoća granula, u skladu sa preporukama datim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance. (2.9.6). Ako nije drugačije propisano i odobreno, jednodozni preparati granula koji sadrže manje od 2 mg lekovite supstance ili ako ona čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, moraju da odgovaraju zahtevima testa B za ispitivanje ujednačenosti sadržaja (lekovite supstance) u jednodoznim preparatima. Ako preparat ima više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se odnosi samo na supstancu koja ispunjava gore navedene uslove. Ispitivanje se ne zahteva kod preparata koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Variranje mase.(2.9.5). Jednodozni preparati granula, izuzev obloženih, moraju da zadovolje zahteve ispitivanja variranja mase jednodoznih preparata.

Ukoliko je ispitivanje ujednačenosti sadržaja propisano za sve lekovite supstance, nije potrebno ispitivanje variranja mase.

ČUVANJE

Granule se čuvaju u dobro zatvorenim posudama. Ukoliko sadrže isparljive komponente, čuvaju se u hermetički zatvorenim posudama.

Efervescentne (šumeće) granule

DEFINICIJA

Efervescentne granule su neobložene granule koje sadrže kisele supstance i karbonate ili hidrogenkarbonate koji u prisustvu vode međusobno reaguju, pri čemu se oslobađa ugljen-dioksid. Pre upotrebe, šumeće granule se rastvaraju ili disperguju u vodi.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Jedna doza efervescentnih granula prenese se u tikvicu koja sadrži 200 ml prečišćene vode na 25°C. Prestanak stvaranja mehurića označava da su se granule

rastvorile ili dispergovale. Ispitivanje se ponavlja sa još 5 pojedinačnih doza. Pri svim ispitivanjima granule treba da se raspadnu za 5 min.

ČUVANJE

Eferevescentne granule se čuvaju u hermetički zatvorenim posudama.

Obložene granule

DEFINICIJA

Obložene granule su obično višedozni preparati i sastoje se od granula koje su prevučene sa jednim ili više slojeva smeše pomoćnih materija.

IZRADA

Pomoćne materije koje služe za oblaganje nanose se na granule u vidu rastvora ili suspenzije, uz istovremeno sušenje, pri čemu rastvarač isparava.

ISPITIVANJA

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz granula. Može da se ispituje kod obloženih granula sa ciljem da se pokaže da se lekovita supstanca oslobađa iz oblika na odgovarajući način (*Dissolution Test for Solid Dosage Forms*, 2.9.3).

Gastro-rezistentne granule

DEFINICIJA

Gastro-rezistentne granule su granule sa modifikovanim oslobađanjem aktivne supstance. Izrađuju se tako da budu otporne na delovanje želudačnog soka i da oslobode lekovitu supstancu (supstance) tek u intestinalnom fluidu. Ovakve osobine granula dobijaju se prevlačenjem granula acidorezistentnom prevlakom (enterosolubilnim filmom) ili na neki drugi pogodan način.

IZRADA

Na pogodan način ispituje se da li se lekovita supstanca oslobađa iz gastrorezistentnih granula na odgovarajući način.

Granule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance

DEFINICIJA

Granule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance su obložene ili neobložene granule dobijene korišćenjem

specijalnih pomoćnih materija i/ili specijalnim tehnološkim postupcima, koji su formulisani tako da modifikuju brzinu ili mesto oslobađenja lekovite supstance ili supstanci.

IZRADA

Izvodi se pogodan test koji demonstrira odgovarajuće oslobađanje aktivne supstance ili supstanci.

TEČNI PREPARATI ZA ORALNU UPOTREBU

Liquida peroralia

DEFINICIJA

Tečni preparati za oralnu upotrebu su rastvori, emulzije ili suspenzije. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci u odgovarajućem vehikulumu; neki tečni preparati za oralnu upotrebu mogu da sadrže tečne lekovite supstance.

Ovi preparati mogu da se koriste kao nerazblaženi ili razblaženi. Mogu da se pripremaju pre upotrebe iz koncentrovanih tečnih preparata, kao i iz praškova, granula ili tableta za izradu oralnih rastvora ili suspenzija, korišćenjem odgovarajućeg vehikuluma.

Tečni preparati za oralnu upotrebu mogu da sadrže odgovarajuće konzervanse, antioksidanse i druge pomoćne materije kao što su stabilizatori suspenzija, sredstva za povećanje viskoziteta, emulgatori, puferi, sredstva za kvašenje, solubilizatori, stabilizatori, sredstva za korekciju ukusa i mirisa i dozvoljene boje.

Emulzije smeju da pokazuju znake odvajanja faza, pod uslovom da slabim mućkanjem mogu ponovo da se homogenizuju. Suspenzije mogu da imaju talog koji se lako redisperguje mućkanjem, dajući preparat stabilan dovoljno dugo da se omogući pravilno doziranje.

Tečni preparati za oralnu upotrebu se nalaze u višedoznim ili jednodoznim pakovanjima. Primenjuju se u količini od 5 ml ili se doziraju na kapi. Svako višedozno pakovanje mora da sadrži kašičicu ili kapaljku za tačno odmeravanje propisane količine preparata.

Kada je primenljivo, ambalaža za tečne preparate za oralnu primenu mora da odgovara zahtevima navedenim u poglavljima *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže* (3.1 i potpoglavlja) i *Kontejneri* (3.2 i potpoglavlja).

IZRADA

Pri razvoju tečnih preparata za oralnu primenu, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora da bude potvrđena od strane ovlašćenog lica. Metoda ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervanasa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja* (5.1.3).

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji tečnih preparata za oralnu upotrebu, moraju da se preduzmu mere

za obezbeđenje mikrobiološke čistoće, u skladu sa preporukama navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

Pri proizvodnji tečnih preparata za oralnu upotrebu, koji sadrže dispergovane čestice, preduzimaju se mere za obezbeđenje odgovarajuće i kontrolisane veličine čestica, u zavisnosti od namene preparata.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance. Ukoliko drugačije nije propisano i odobreno, jednodozni tečni preparati tipa suspenzija moraju da zadovolje sledeće ispitivanje. Posle mućkanja, isprazni se svaka posuda za pakovanje što je moguće bolje i uradi se ispitivanje pojedinačnih sadržaja. Moraju da odgovaraju zahtevima testa B za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance u jednodoznim preparatima (2.9.6)*

Variranje mase. Jednodozni tečni preparati tipa rastvora ili emulzija moraju da zadovolje sledeće ispitivanje: odmere se pojedinačni sadržaji dvadeset pakovanja, ispražnjenih što je moguće bolje, i odredi se prosečna masa. Najviše dve pojedinačne mase mogu da odstupaju više od 10% u odnosu na prosečnu masu, a nijedna ne sme da odstupa više od 20%.

Doza i ujednačenost doze oralnih kapi. U odgovarajući graduisani cilindar unese se kapaljkom broj kapi koji predstavlja uobičajenu pojedinačnu dozu preparata. Brzina ukapavanja ne sme da bude veća od dve kapi u s. Izmeri se masa tečnog preparata, pa ponovi dodavanje i merenje. Ukapavanje i merenje se ponavlja dok se ne dobije ukupno deset masa. Ni jedna pojedinačna masa ne sme da ima odstupanje veće od 10% u odnosu na prosečnu masu. Ukupna vrednost deset masa ne sme da odstupa više od 15% od nominalne mase deset doza. Ukoliko je potrebno, meri se ukupna zapremina deset doza. Zapremina ne sme da odstupa više od 15% od nominalne zapremine deset doza.

ČUVANJE

Tečni preparati za oralnu upotrebu čuvaju se u dobro zatvorenim posudama.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno:

- ime dodatog konzervansa
- kod oralnih kapi broj kapi po mililitru ili gramu preparata

Praškovi i granule za izradu rastvora i suspenzija za oralnu upotrebu

DEFINICIJA

Praškovi i granule za izradu rastvora i suspenzija za oralnu upotrebu generalno su obuhvaćeni definicijama datim u monografijama *Praškovi za oralnu upotrebu (1165)* i *Granule (499)*. Mogu da sadrže pomoćne materije za poboljša-

nje dispergovanja ili rastvaranja i sprečavanje očvršćavanja taloga (keikovanja).

Posle rastvaranja ili suspendovanja, moraju da odgovaraju zahtevima za oralne rastvore ili suspenzije.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6) Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, jednodozni praškovi i granule kod kojih je količina lekovite supstance manja od 2 mg, ili koja čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, moraju da odgovaraju testu B za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance u jednodoznim preparatima*. Ukoliko preparat sadrži više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se odnosi samo na komponente koje ispunjavaju gore navedene uslove. Ispitivanje se ne zahteva za preparate koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Variranje mase (2.9.5). Jednodozni praškovi i granule moraju da odgovaraju zahtevima ispitivanja variranja mase jednodoznih preparata. Ispitivanje variranja mase se ne izvodi ukoliko se za sve lekovite supstance vrši ispitivanje ujednačenosti sadržaja.

ČUVANJE

Praškovi i granule za izradu rastvora i suspenzija za oralnu upotrebu se čuvaju u dobro zatvorenim posudama.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno:

- način izrade (rekonstituisanje) rastvora ili suspenzije.
- uslovi čuvanja i rok trajanja rekonstituisanog rastvora ili suspenzije.

PRAŠKOVI ZA ORALNU UPOTREBU

Pulveres peroralia

Zahtevi za praškove koji se upotrebljavaju za izradu rastvora ili suspenzija za oralnu primenu navedeni su u monografiji Tečni preparati za oralnu upotrebu.

DEFINICIJA

Praškovi su preparati koji se sastoje od čvrstih, rastresitih i suvih čestica, različitog stepena usitnjenosti. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci, sa ili bez pomoćnih materija. Mogu da sadrže zakonski dozvoljene boje, kao i korigense mirisa i ukusa. Primenjuju se obično tako da se razmute u vodi ili nekoj drugoj tečnosti, ili se progutaju direktno sa vodom.

Mogu da se izrađuju kao jednodozni preparati ili kao višedozni.

Kada je primenljivo, ambalaža za praškove za oralnu primenu treba da ispunjava zahteve navedene u monografiji *Materijali za izradu ambalaže (3.1 i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2. i potpoglavlja)*. Višedozni praškovi za oralnu

primenu treba da imaju priloženu kašičicu ili malu posudu (mericu) kojom se može tačno odmeriti jedna predviđena doza. Jednodozni se izdaju u individualnom pakovanju (kescica, papirna kapsula, bočica).

IZRADA

Izrađuju se, pakuju, čuvaju i distribuiraju tako da se obezbedi mikrobiološka čistoća preparata, u skladu sa preporukama datim u tekstu pod naslovom *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

ISPITIVANJA

Stepen usitnjenosti. Ako je propisano, ispituje se stepen usitnjenosti metodom sejanja (2.9.12) ili nekom drugom pogodnom metodom.

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance. Ako nije drugačije propisano i odobreno, jednodozni praškovi čija je količina aktivne komponente manja od 2 mg, ili koja čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, moraju da odgovaraju testu B za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance u jednodoznim preparatima*. Ako prašak sadrži više od jedne lekovite komponente, ispitivanje se odnosi samo na supstancu koja ispunjava gore navedene uslove. Ispitivanje se ne zahteva kod praškova koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Variranje mase (2.9.5). Jednodozni praškovi za oralnu primenu moraju da odgovaraju zahtevima za ispitivanje variranja mase kod jednodoznih preparata. Ispitivanje variranja mase kod praškova se ne izvodi ukoliko se za sve lekovite supstance izvodi ispitivanje na ujednačenost sadržaja.

ČUVANJE

Praškovi se čuvaju se u dobro zatvorenim posudama, a ukoliko sadrže isparljivu komponentu čuvaju se u hermetički zatvorenim posudama.

Efervescentni praškovi

Definišu se kao jednodozni ili višedozni preparati praškova koji sadrže kisele supstance i baznu supstancu (karbonat ili hidrogenkarbonat) koji u prisustvu vode brzo reaguju međusobno uz razvijanje gasa ugljendioksida. Pre upotrebe se rastvaraju ili disperguju u vodi.

Čuvaju se u hermetički zatvorenim posudama.

TABLETE

Compressi

Zahtevi koji su navedeni u ovoj monografiji ne moraju obavezno da budu ispunjeni, ukoliko tablete nisu namenjene za oralnu upotrebu. Zahtevi za tablete za druge načine primene dati su u odgovarajućim monografijama kao što su *Rektalni preparati i Vaginalni preparati*.

DEFINICIJA

Tablete su čvrsti preparati od kojih svaki sadrži pojedinačnu dozu jedne ili više lekovitih supstanci, a izrađuju se kompresijom određene zapremine praška ili granulata koje čine tabletnu smešu. Tablete su namenjene za oralnu upotrebu. Tablete mogu da se progutaju cele, posle žvakanja, mogu pre gutanja da budu rastvorene ili dispergovane u vodi, a neke tablete se ne gutaju, već se zadržavaju u ustima gde se oslobađa aktivna supstanca.

Tabletnu smešu čine jedna ili više lekovitih supstanci, obično uz dodatak pomoćnih materija kao što su sredstva za dopunjavanje, sredstva za vezivanje, sredstva za raspadanje, sredstva za klizanje, lubrikansi, materije koje modifikuju ponašanje preparata u digestivnom traktu, dozvoljene boje i korigenski ukusa.

Tablete su čvrste cilindrične pločice, okruglog oblika, ravne ili konveksne površine, oštih ili zaobljenih ivica. Na površini tablete mogu da se nalaze mnogrami ili druge oznake, i podeona crta. Tablete mogu da budu obložene.

Kada je primenljivo, ambalaža za tablete treba da odgovara zahtevima navedenim u poglavljima *Materijali za izradu ambalaže (3.1. i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2 i potpoglavlja)*.

Vrste tableta su:

- neobložene tablete
- obložene tablete
- efervescentne tablete
- rastvorljive tablete (tablete za izradu rastvora)
- disperzibilne tablete (tablete za izradu disperzija)
- gastro-rezistentne tablete
- tablete sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance
- tablete za primenu u ustima

IZRADA

Tablete se izrađuju kompresijom jednakih zapremina praška ili granulata. Pri proizvodnji tableta mora da se obezbedi da imaju određenu mehaničku otpornost kako bi mogle da izdrže potrese pri rukovanju bez oštećenja (mrvljenje i krunjenje). Mehanička otpornost tableta se ispituje prema propisima za *Friabilnost neobloženih tableta (2.9.7.)* i za *Otpornost tableta na lomljenje (2.9.8)*. Tablete za žvakanje se formulišu tako da se lako smrve u sitne deliće pri žvakanju.

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji tableta preduzimaju se mere da se obezbedi njihova mikrobiološka čistoća, u skladu sa preporukama datim u poglavlju *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6.) Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, tablete u kojima je

sadržaj lekovite supstance 2 mg ili manji od toga, ili lekovita supstanca čini 2% ili manje od toga u odnosu na ukupnu masu tablete, ispituju se na ujednačenost sadržaja. Tablete moraju da ispunjavaju zahteve ispitivanja pod A. Ako preparat sadrži više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se odnosi samo na onu lekovitu supstancu koja ispunjava gore navedene uslove. Ispitivanje nije potrebno u slučaju da tableta sadrži vitamine ili oligoelemente.

Variranje mase (2.9.5). Ispitivanje variranja mase se vrši kod neobloženih i, ukoliko nije drugačije propisano, kod film tableta. Rezultati ispitivanja treba da su u skladu sa propisom za ispitivanje variranja mase jednodoznih preparata.

Ako se u tabletama ispituje ujednačenost sadržaja svih aktivnih supstanci, onda se ne vrši ispitivanje na variranje mase tableta.

Ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz tableta. Na pogodan način, može se ispitati da li se lekovita supstanca (ili lekovite supstance) oslobađaju iz tablete na odgovarajući način. Za ovo se primenjuje postupak za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz čvrstih lekovitih preparata opisan u tekstu *Dissolution Test for Solid Dosage Forms*.

ČUVANJE

Tablete se čuvaju se u dobro zatvorenim posudama tako da se izbegne lomljenje i udar.

Neobložene tablete

Neobložene tablete mogu da budu jednoslojne ili višeslojne, u zavisnosti od toga da li se dobijaju jednom kompresijom tabletno smeše ili se kompresija obavlja više puta. Višeslojne tablete se sastoje od dva različita sloja dobijena sukcesivnom kompresijom dve različite tabletno smeše. Slojevi mogu da budu postavljeni koncentrično ili paralelno. Pomoćne materije koje se koriste nisu takve prirode da modifikuju oslobađanje aktivne supstance u digestivnim tečnostima.

Neobložene tablete odgovaraju opštoj definiciji tableta. Kada se prelome, i posmatraju pod lupom, treba da imaju relativno jednoliku teksturu (jednoslojne) ili slojevitost (višeslojne), ali bez obloge.

ISPITIVANJA

Raspodljivost. Raspodljivost neobloženih tableta mora da bude u skladu sa zahtevima navedenim kod raspodljivosti tableta i kapsula (2.9.1). Kao medijum za ispitivanje raspodljivosti koristi se *voda R*. U svaku staklenu cev aparature stavlja se disk. Ispituje se šest tableta. Pusti se da aparat radi 15 min, ukoliko nije drugačije propisano i zatim proveriti stanje neobloženih tableta. Tablete se moraju raspasti u vodi za 15 min, ukoliko nije drugačije propisano. Ukoliko tablete ne mogu da se raspadnu za 15 min zbog lepljenja za

diskove, ispitivanje se ponavlja sa šest novih uzoraka tableta, bez diskova.

Za vreme od 15 min mora da se raspadne svih šest tableta.

Tablete za žvakanje se ne ispituju na raspodljivost.

Obložene tablete

DEFINICIJA

Obložene tablete su tablete na kojima se nalazi prevlaka koju čini jedan ili više slojeva smeše različitih supstanci. Ove smeše za oblaganje mogu da sadrže prirodne ili sintetičke smole, gume, želatinu, indiferentna i nerastvorna sredstva za dopunjavanje, šećere, plastifikatore, poliole, voskove i dozvoljene boje. Ponekada se u smešu za oblaganje mogu dodati i korigensi, kao i sama lekovita supstanca. Supstance koje se koriste za oblaganje se nanose na tablete u vidu rastvora ili suspenzije na takav način da dolazi do brzog isparavanja rastvarača i sušenja obloge na tableti. Kada se obloga sastoji od vrlo tankog sloja polimera, takve tablete se nazivaju film tablete.

Obložene tablete su glatke površine, često obojene i polirane; kada se prelome, i prelom pogleda pod lupom, treba da se vidi jezgro oko koga se nalazi jedan ili više kontinuiranih slojeva obloge.

ISPITIVANJA

Raspodljivost. Obložene tablete koje ne spadaju u grupu film tableta (dražeje) moraju da se ispituju prema opštem propisu za ispitivanje raspodljivosti tableta i kapsula i da zadovolje zahteve ovog ispitivanja (2.9.1). Kao medijum za ispitivanje se koristi *voda R*. U svaku staklenu cev umeće se pri ispitivanju disk. Ispituje se šest tableta. Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, pusti se da aparat radi 60 min i proveriti stanje uzoraka. Obložene tablete moraju da se raspadnu za 60 min. Ukoliko postoji tableta koja se nije raspala, ispitivanje se ponavlja sa novih šest obloženih tableta, ali se kao medijum za ispitivanje umesto vode, uzima *0,1 M hlovdonična kiselina R*. Svih šest tableta moraju da se raspadnu u kiselom medijumu za 60 min.

Film tablete se, ako nije drugačije propisano i odobreno, ispituju na raspodljivost na isti način kao neobložene tablete. Film tablete moraju da se raspadnu za 30 min, ukoliko nije drugačije propisano.

Ako u slučaju obloženih ili film tableta dođe do lepljenja za disk u toku ispitivanja, pa se iz tog razloga ne raspadnu u propisanom vremenu, ispitivanje se ponavlja sa novih šest uzoraka, bez diskova.

Obložene tablete za žvakanje ne ispituju se na raspodljivost.

Efervescentne tablete

DEFINICIJA

Efervescentne tablete su neobložene tablete koje obično sadrže kiselu supstancu i karbonate ili hidrogenkarbonate koji u prisustvu vode brzo reaguju i oslobađaju ugljen-dioksid. Pre upotrebe se rastvaraju ili disperguju u vodi.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Efervescentna tableta se stavi u tikvicu sa 200 ml *vode R* čija je temperatura od 15-25°C. Pojaviće se odmah mehurići gasa. Sa razvijanjem gasa tableta se raspada procesom rastvaranja ili dispergovanja, tako da u rastvoru ne smeju da se nalaze agregati čestica. Ispitivanje se na isti način ponavlja sa još pet tableta. Ako nije drugačije propisano, svih šest ispitivanih tableta mora da se raspadne za 5 min.

Rastvorljive tablete

(TABLETE ZA IZRADU RASTVORA)

DEFINICIJA

Rastvorljive tablete mogu da budu neobložene ili film tablete. Pre upotrebe se rastvaraju u vodi. Rastvor koji se dobija sme da bude samo slabo opalescentan. Opalescencija potiče od supstanci dodatih radi lakšeg procesa komprimovanja.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Rastvorljive tablete treba da se raspadnu za 3 min. Ispituju se prema opštem propisu za ispitivanje raspadljivosti tableta i kapsula (2.9.1), izuzev što se ispitivanje izvodi u *vodi R* čija je temperatura od 15-25 °C.

Disperzibilne tablete (tablete za izradu disperzija)

DEFINICIJA

Disperzibilne tablete su neobložene ili film tablete koje se pre upotrebe disperguju u vodi i daju homogenu disperziju (suspenciju).

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Disperzibilne tablete treba da se raspadnu za 3 min. Ispituju se prema opštem propisu za raspadljivosti tableta i kapsula (2.9.1), izuzev što se ispitivanje izvodi u vodi *R* čija je temperatura od 15-25 °C.

Stepen usitnjenosti disperzije. Stave se dve tablete u 100ml *vode R* i meša dok se ne dispreguju. Dobijena jednolika disperzija mora da prođe kroz sito nominalne veličine otvora 710 µm.

Gastro-rezistentne tablete

DEFINICIJA

Gastro-rezistentne tablete su tablete sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Otporne su na delovanje želudačnog soka. Lekovitu supstancu (ili supstance) oslobađaju tek u intestinalnoj tečnosti. Izrađuju se oblaganjem tablete gastro-rezistentnim, odnosno enterosolubilnim prevlakama ili komprimovanjem granulata prethodno obložene gastrorezistentnom prevlakom.

Gastro-rezistentne tablete odgovaraju opštoj definiciji obloženih tableta.

IZRADA

Ukoliko se izrađuju iz granulata ili čestica prethodno obloženih gastro-rezistentnim prevlakama, ispituje se na pogodan način oslobađanje lekovite supstance (ili supstanci) iz tableta.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Za ispitivanje raspadljivosti tableta obloženih gastrorezistentnim filmom koristi se modifikovana metoda (2.9.1). Postupa se na sledeći način. U prvoj fazi ispitivanja se kao tečni medijum koristi 0,1 M *hlorovodonična kiselina*. Pusti se da aparat radi 2 h, ili onoliko vremena koliko je propisano ako je propisano drugačije, i to bez diskova, i posle tog vremena proveriti se stanje tableta. Obično je propisano da se u ovom kiselom medijumu tablete ne smeju da se raspadnu za 2 do 3 h, u zavisnosti od formulacije i propisa, ali vreme ne sme da bude kraće od 1h. U kiselom medijumu, ni jedna od šest tableta koje se ispituju ne sme da pokaže znake raspadanja, niti se na njima smeju da vide pukotine iz kojih bi mogla da počne da se preuranjeno oslobađa lekovita supstanca. Zatim se kiseli medijum za ispitivanje zameni *rastvorom fosfatnog pufera R* pH 6,8 i stavi disk u svaku staklenu cev. Aparat se pusti da radi 60 min i zatim proveriti stanje tableta. Tablete se u rastvoru fosfatnog pufera moraju da raspadnu za 60 min. Ukoliko se tablete ne raspadnu u propisanom vremenu zbog lepljenja na diskove, ispitivanje se ponavlja sa novih šest tableta, ali se diskovi ne umeću. Tablete odgovaraju zahtevima ispitivanja ako se svih šest uzoraka raspadne.

Tablete sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance

DEFINICIJA

Tablete sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance mogu da budu neobložene ili obložene. Izrađuju se uz datak specijalnih pomoćnih materija ili posebnim tehnološkim postupcima, pri čemu se modifikuje brzina ili mesto oslobađanja aktivne supstance (ili aktivnih supstanci).

IZRADA

Pogodnom metodom ispituje se da li se oslobađanje aktivne supstance dešava na propisan način.

Tablete za primenu u ustima

DEFINICIJA

Tablete za primenu u ustima su neobložene tablete. Formulirane su sa ciljem da proizvedu sporo oslobađanje i lokalni efekat lekovite supstance (ili supstanci) u ustima, ili da se lekovita supstanca oslobodi i resorbuje sa određenog mesta sluzokože usta i tako postigne sistemski efekat.

Vrste tableta za primenu u ustima:

- komprimovane lozenge,
- sublingvalne tablete,
- bukalne tablete,
- mukoadhezivne tablete
- tablete za žvakanje.

IZRADA

Na pogodan način ispituje se oslobađanje lekovite supstance iz tableta za primenu u ustima. Ispitivanje se ne primenjuje za komprimovane lozenge i za tablete za žvakanje.

LEKOVITE PENE

Musci medicati

Dodatni zahtevi za lekovite pene nalaze se u drugim, opštim monografijama, kao što su Rektalni preparati (1145), Vaginalni preparati (1164) i Tečni preparati za primenu na kožu (927).

DEFINICIJA

Lekovite pene su preparati koji se sastoje od velike zapremine gasa dispergovanog u tečnosti. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci, površinski aktivnu materiju (surfaktant) koja obebeđuje stvaranje pene i različite druge pomoćne materije (ekscipiense). Lekovite pene su namenjene za primenu na kožu ili mukozne membrane (sluzokože).

Lekovite pene se najčešće obrazuju u toku primene iz tečnog preparata u posudi pod pritiskom. Na posudi se nalazi ventil i aktivator ventila. Pritiskom na aktivator ventila, izlazi pena.

Lekovite pene za primenu na ozleđenu kožu i velike otvorene rane moraju da budu sterilne. Lekovite pene pakovane u posude pod pritiskom moraju da odgovaraju zahtevima u monografiji *Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom* (523).

IZRADA

Sterilne lekovite pene izrađuju se primenom materijala i metoda koje obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama; preporuke su date u poglavlju *Metode za izradu sterilnih preparata* (5.1.1).

ISPITIVANJA

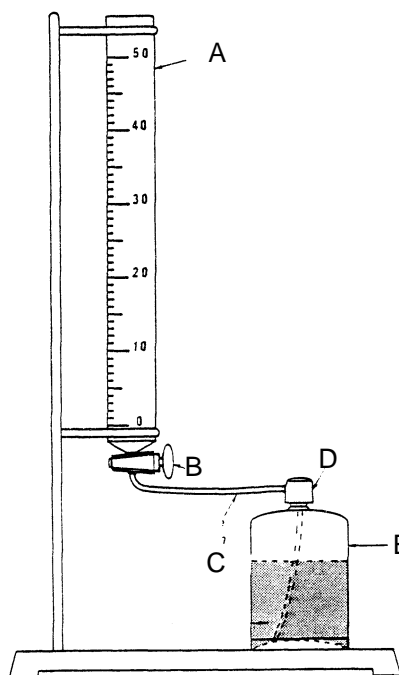
Relativna gustina pene. Posuda se drži na oko 25 °C, najmanje 24 h. Posuda ne treba da se zagreje. Cev dužine od 70 mm do 100 mm i unutrašnjeg prečnika oko 1 mm namesti se na aktivator ventila. Posuda se promućka, da se homogenizuje tečna faza i zatim odbaci 5 do 10 ml pene. Posuda zapremine od oko 60 ml i visine oko 35 mm se tarira. Namesti se kraj cevčice pričvršćene za aktivator ventila u ugao posude, pritisne aktivator ventila i kružnim pokretima ravnomerno ispunji posuda. Posle potpunog širenja pene, izravna se nivo pene i otkloni višak. Izmeri se. Odredi se masa iste zapremine vode R kojom je napunjena posuda. Relativna gustina pene je ekvivalentna odnosu:

$$\frac{m}{e}$$

m = masa ispitivanog uzorka pene u gramima,

e = masa iste zapremine vode R u gramima.

Merenja treba ponoviti tri puta. Pojedinačne vrednosti ne smeju da odstupaju više od 20% od srednje vrednosti.



Slika 1105-1

- A - bireta (unutrašnji prečnik 15 mm),
- B - slavina 4 mm,
- C - plastična cev (maksimalna dužina 50 mm, unutrašnji prečnik 4 mm),
- D - aktivator ventila,
- E - posuda pod pritiskom.

Vreme širenja pene. Aparatura (Slika 1105-1) se sastoji iz birete od 50 ml, unutrašnjeg prečnika 15 mm, graduisane na 0,1 ml i slavine dimenzija 4 mm. Deo graduisane na 30 ml treba da bude najmanje 210 mm udaljen od ose slavine. Niži deo birete spoji se preko plastične cevi maksimalne dužine 50 mm i unutrašnjeg prečnika od 4 mm sa potisnim dugmetom posude. Posuda se održava na oko 25 °C najmanje 24 h. Posuda se promućka, vodeći računa da se ne zagreje, da bi se homogenizovala tečna faza u preparatu, i odbaci 5 do 10 ml pene. Zatim se spoji aktivator ventila sa izvodom birete. Aktivator ventila se pritisne i odednom istisne oko 30 ml pene. Slavina se zatvori i istovremeno se uključi štoperica i očitava zapremina pene u bireti. Svakih 10 s očitava se rast pene, sve dok se ne postigne maksimalna zapremina. Merenja treba ponoviti tri puta. Maksimalna zapremina pene postiže se najviše za 5 min.

Sterilnost (2.6.1.). Kada je preparat deklarisan kao sterilan, mora da odgovara zahtevima za ispitivanje na sterilnost.

OZNAČAVANJE

Kod preparata koji ispunjava zahteve za sterilnost, mora da se naglasi da je sterilan.

TEČNI PREPARATI ZA PRIMENU NA KOŽI

Liquida ad usum dermicum

DEFINICIJA

Tečni preparati za primenu na koži su različitog viskoziteta i namenjeni za primenu na koži (uključujući i kožu glave) ili nokte u cilju postizanja lokalnog efekta. Mogu da budu rastvori, emulzije ili suspenzije i da sadrže jednu ili više lekovitih supstanci u pogodnom vehikulumu. Mogu da sadrže konzervanse, antioksidanse i druge pomoćne materije, kao što su stabilizatori, emulgatori i materije za povećanje viskoziteta.

Kod emulzija mogu da se pojave znaci separacije (odvajanja) faza, što se mućkanjem mora lako otkloniti. Kod suspenzija se može javiti talog, koji se mućkanjem mora lako redispergovati, da bi se dobila suspenzija koja je dovoljno stabilna da omogući primenu homogenog preparata.

Kada je primenljivo, ambalaža za pakovanje tečnih preparata za primenu na koži moraju da odgovaraju zahtevima u odeljku *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže (3.1. i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2. i potpoglavlja)*.

Kada se tečni preparati za primenu na koži pakuju pod pritiskom, ambalaža mora da odgovara preporukama datim u monografiji *Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom (523)*.

Preparati specijalno namenjeni za upotrebu na ozleđenu kožu, moraju da budu sterilni.

Vrste tečnih preparata za primenu na koži su:

- šamponi
- pene za kožu

Ponekad se koriste izrazi "losioni" ili "linimenta".

IZRADA

Pri razvoju tečnih preparata za primenu na koži, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora biti potvrđena od strane ovlašćene ustanove.

Metode ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervanasa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja (5.1.3)*.

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji tečnih preparata za primenu na kožu, moraju da se preduzmu mere za obezbeđenje mikrobiološke čistoće, u skladu sa preporukama navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

Sterilni tečni preparati za spoljašnju upotrebu proizvode se primenom materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama; preporuke su date u tekstu *Metode izrade sterilnih preparata (5.1.1)*.

Prilikom izrade tečnih preparata za spoljašnju upotrebu koji sadrže dispergovane čestice, mora da se obezbedi odgovarajuća veličina čestica u skladu sa namenom preparata.

ISPITIVANJA

Sterilnost (2.6.1). Kada je preparat deklarisan kao sterilan, mora da odgovara zahtevima za ispitivanje na sterilnost.

ČUVANJE

Tečni preparati za primenu na kožu čuvaju se u dobro zatvorenim posudama.

Sterilni preparati čuvaju se u sterilnim, hermetički zatvorenim posudama.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da se naznače:

- nazivi svih upotrebljenih konzervanasa i
- kod preparata koji su izrađeni kao sterilni, mora se naglasiti da je preparat sterilan

Šamponi

DEFINICIJA

Šamponi su tečni ili eventualno polučvrsti preparati namenjeni za primenu na koži glave, nakon čega se spiraju i vodom. Utrljavaju se u vlažnu kosu i obrazuju penu. Mogu da budu tipa emulzija, suspenzija ili rastvora.

Šamponi (uobičajeno) sadrže površinski aktivne materije.

Pene za spoljašnju upotrebu

DEFINICIJA

Pene za spoljašnju upotrebu moraju da odgovaraju zahtevima u monografiji *Lekovite pene* (1105).

PRAŠKOVİ ZA SPOLJAŠNJU UPOTREBU

Pulveres ad usum dermicum

DEFINICIJA

Praškovi za spoljašnju upotrebu su preparati koji sadrže čvrste, rastresite, suve čestice različitog stepena usitnjenosti. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci, sa ili bez pomoćnih materija, i ukoliko je neophodno, zakonski dozvoljene boje.

Praškovi za spoljašnju upotrebu mogu biti jednodozni ili visedozni praškovi. Ne smeju da sadrže grudvice.

Praškovi specijalno namenjeni za upotrebu na veće otvorene rane ili ozleđenu kožu, moraju da budu sterilni.

Višedozni praškovi za spoljašnju upotrebu moraju da se pakuju u posude sa perforiranim uloškom, posude sa mehaničkim sredstvom za raspršivanje ili u posude pod pritiskom.

Praškovi pakovani u posude pod pritiskom moraju da odgovaraju zahtevima datim u odeljku *Farmaceutski preparati pakovani u posudama pod pritiskom* (523).

Kada je primenljivo, posude za praškove moraju da odgovaraju zahtevima datim u poglavljima *Materijali za izradu ambalaže* (3.1. i potpoglavljje) i *Kontejneri* (3.2. i potpoglavljje).

IZRADA

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji praškova za spoljašnju upotrebu, moraju da se preduzmu mere za obezbeđenje mikrobiološke čistoće, u skladu sa zahtevima navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata* (5.1.4).

Sterilni praškovi za spoljašnju upotrebu izrađuju se primenom materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama, u skladu sa zahtevima datim u poglavlju *Metode izrade sterilnih preparata* (5.1.1).

ISPITIVANJA

Stepen usitnjenosti. Ako je propisano, stepen usitnjenosti praška se ispituje metodom sejanja (2.9.12) ili nekom drugom pogodnom metodom.

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ako nije drugačije propisano i odobreno jednodozni praškovi za spoljašnju upotrebu koji sadrže manje od 2 mg lekovite supstance ili ako ona čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, moraju da odgovaraju zahtevima testa B za ispitivanje ujednačenosti sadržaja (lekovite supstance) u jednodoznim preparatima. Ako preparat ima više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se zahteva samo za na supstancu koja ispunjava gore navedene uslove. Ispitivanje se ne odnosi na preparate koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Variranje mase (2.9.5). Jednodozni praškovi za spoljašnju upotrebu moraju da ispunjavaju zahteve navedene kod ispitivanja variranja mase jednodoznih preparata.

Ukoliko je ispitivanje ujednačenosti sadržaja propisano za sve lekovite supstance, nije potrebno ispitivanje variranja mase.

Sterilnost (2.6.1). Kada je označeno da je preparat sterilan, mora da odgovara ispitivanju na sterilnost.

ČUVANJE

U dobro zatvorenoj posudi.

OZNAČAVANJE

Na signaturi treba da stoji:

- preparat je za spoljašnju upotrebu
- kada je potrebno, označi se da je preparat sterilan

ŠTAPIĆI

Styli

Dodatni zahtevi za štapiće mogu da se pronađu, kada je potrebno, u drugim opštim monografijama kao što su Preparati za nos (676).

DEFINICIJA

Štapići su čvrsti preparati namenjeni za lokalnu primenu. Mogu biti štapićastog ili konusnog oblika. Sastoje se od jedne ili više čistih lekovitih supstanci, ili od jedne ili više lekovitih supstanci rastvorenih ili dispergovanih (suspendovanih) u podlozi jednostavnog ili složenog sastava koja se rastvara ili topi na temperaturi tela.

Uretralni štapići i štapići za unošenje u rane moraju da budu sterilni.

IZRADA

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji štapića, moraju da se preduzmu odgovarajuće mere u cilju obezbeđivanja njihove mikrobiološke čistoće. Preporuke su date u delu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata* (5.1.4).

Uretralni štapići i drugi sterilni štapići izrađuju se primenom materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost; preporuke su date u odeljku *Metode za izradu sterilnih preparata* (5.1.1).

U toku izrade štapića mora da se vodi računa da preparat odgovara ispitivanju variranja mase, ili kada je potrebno ispitivanju ujednačenosti sadržaja lekovite supstance.

ISPITIVANJA

Sterilnost (2.6.1). Uretralni štapići i štapići za unošenje u rane moraju da odgovaraju ispitivanju na sterilnost.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da se naznači:

- količina lekovite supstance(i) po jednom štapiću
- za uretralne štapiće i štapiće koji se unose u rane, mora se naglasiti da je preparat sterilan

POLUČVRSTI PREPARATI ZA SPOLJAŠNJU UPOTREBU

Unguenta

Zahtevi u ovoj monografiji primenjuju se na sve polučvrste preparate za spoljašnju primenu. Kada je potrebno, dodatni zahtevi za specifične polučvrste preparate namenjene za primenu na posebne površine ili mukozne membrane mogu da se nađu u drugim opštim monografijama, kao što su Preparati za uši (652), Preparati za oči (1163), Preparati za nos (676), Rektalni preparati (1145) i Vaginalni preparati (1164).

DEFINICIJA

Polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu su namenjeni za primenu na koži ili određenoj sluzokoži, u cilju lokalnog delovanja ili perkutane penetracije lekovite supstance, ili zbog emolijentnog ili zaštitnog (protektivnog) delovanja. Moraju da budu homogenog izgleda.

Polučvrsti preparati za spoljašnju primenu sastoje se iz jednostavnih ili složenih podloga u kojima je jedna ili više lekovitih supstanci rastvorena ili dispergovana (suspendovana). Podloge u odnosu na njihov sastav mogu da utiču na delovanje preparata i oslobađanje lekovite supstance (i).

Podloge se mogu sastojati od prirodnih ili sintetskih supstanci i mogu da budu jednofazni ili višefazni sistemi. Prema prirodi podloge, preparati mogu da imaju hidrofilne ili hidrofobne (lipofilne) osobine; mogu da sadrže pogodne pomoćne materije kao što su konzervansi, antioksidansi, stabilizatori, emulgatori i materije za podešavanje viskozi-teta.

Polučvrsti preparati za spoljašnju primenu namenjeni za upotrebu na velike, otvorene rane ili na ozleđenu kožu, moraju da budu sterilni.

Kada je primenljivo, posude za polučvrste preparate za spoljašnju primenu moraju da odgovaraju preporukama

datim u poglavlju *Materijali za izradu ambalaže (3.1. i pot-poglavlje)* i *Kontejneri (3.2. i potpoglavlje)*.

Vrste polučvrstih preparata za spoljašnju primenu su:

- masti,
- kremovi,
- geli,
- paste.

IZRADA

Pri razvoju formulacije polučvrstih preparata za primenu na kožu koja sadrži konzervans, mora da bude dokazana efikasnost konzervansa prema određenim propisima. Pogodne metode ispitivanja, zajedno sa kriterijumom za procenu svojstava konzervansa u formulaciji date su u poglavlju *Efikasnost konzervisanja (5.1.3)*.

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji polučvrstih preparata za spoljašnju upotrebu, moraju da se preduzmu mere za obezbeđenje mikrobiološke čistoće u skladu sa preporukama navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

Sterilni polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu pripremaju se primenom materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama; preporuke su date u odeljku *Metode izrade sterilnih preparata (5.1.1)*.

Prilikom izrade polučvrstih preparata za spoljašnju primenu koji sadrže dispergovane (suspendovane) čestice mora da se obezbedi odgovarajuća veličina čestica, u skladu sa namenom preparata.

ISPITIVANJE

Sterilnost (6.2.1). Kada je preparat deklarisan kao sterilan, mora da odgovara zahtevima za ispitivanje na sterilnost.

ČUVANJE

Polučvrsti preparati za primenu na koži čuvaju se u dobro zatvorenim posudama. Ukoliko preparat sadrži vodu ili druge isparljive supstance, čuva u hermetički zatvorenim posudama.

Preparate treba pakovati u metalne tube iz kojih se lako mogu istisnuti.

Ako je preparat sterilan, čuva se u hermetički zatvorenim posudama.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da se naznači:

- naziv upotrebljenog konzervansa,
- kod preparata koji su izrađeni kao sterilni, mora se naglasiti da je preparat sterilan.

Masti

DEFINICIJA

Mast se sastoji od jednofazne podloge u kojoj mogu da budu dispergovane (suspendovane) čvrste supstance ili tečnosti.

Hidrofobne masti

Hidrofobne (lipofilne) masti mogu da apsorbuju malu količinu vode. Najčešće supstance koje se koriste za njihovu izradu su: čvrsti, meki i tečni parafini, biljna ulja, životinjske masti, sintetski gliceridi, voskovi i tečni polialkilsiloksani.

Masti koje mogu da emulguju vodu

Masti koje imaju sposobnost da emulguju vodu mogu da apsorbuju veće količine vode, zbog čega se nazivaju apsorpcione baze. Podloge za izradu ove vrste masti su iste kao kod hidrofobnih masti, ali sadrže i emulgatore tipa voda u ulju (*V/U*), kao što su bezvodi lanolin, lanolinski alkoholi, estri sorbitana, monogliceridi i masni alkoholi.

Hidrofilne masti

Hidrofilne masti su preparati koji su izrađeni sa podlogama koje se mešaju sa vodom. Podloge se sastoje iz smeše tečnih i čvrstih makrogola (polietilenglikoli). Mogu da sadrže određenu količinu vode.

Kremovi

DEFINICIJA

Kremovi su višefazni preparati koji se sastoje iz masne (lipofilne) i vodene faze.

Hidrofobni kremovi

Hidrofobni kremovi imaju lipofilnu fazu kao kontinuiranu fazu. Sadrže emulgatore tipa voda u ulju (*V/U*), kao to su bezvodni lanolin, estri sorbitana i monogliceridi.

Hidrofilni kremovi

Hidrofilni kremovi imaju vodenu fazu kao kontinuiranu fazu. Sadrže emulgatore tipa ulje u vodi (*U/V*), kao što su natrijumovi ili trietanolaminski sapuni, sulfati masnih alkohola i polisorbati. Ako je potrebno, kombinuju se sa emulgatorima tipa *V/U*.

Geli

DEFINICIJA

Geli se sastoje od tečnosti geliranih pogodnim gelirajućim sredstvima.

Hidrofobni geli

Hidrofobni geli (oleogeli) su preparati čije se podloge sastoje iz tečnog parafina geliranog sa polietilenom, ili masnih ulja geliranih sa koloidnim silicijum(IV)-oksidom, aluminijumovim ili cinkovim sapunima.

Hidrofilni geli

Hidrofilni geli (hidrogeli) su preparati čije se podloge sastoje iz vode, glicerola ili propilenglikola geliranih sa pogodnim gelirajućim sredstvima kao što su tragakanta, škrob, derivati celuloze, karboksivinil polimeri i magnezijum-aluminijum-silikati.

Paste

DEFINICIJA

Paste su polučvrsti preparati koji sadrže veliki udeo sitnih, čvrstih supstanci dispergovanih (suspendovanih) u podlozi.

TRANSDERMALNI FLASTERI

Emplastra transcutanea

DEFINICIJA

Transdermalni flasteri su savitljivi farmaceutski preparati različitih veličina koje sadrže jednu ili više lekovitih supstanci. Namenjeni su za primenu na neoštećenu kožu sa ciljem da lekovita supstanca(e) dospe u sistemsku cirkulaciju, nakon prolaska kroz kožnu barijeru.

Transdermalni flasteri se sastoje od spoljnog, pokrovnog omotača koji sadrži lekovitu supstancu(e). Površina transdermalnog flastera sa koje se vrši oslobađanje lekovite supstance pokrivena je zaštitnom trakom, koja se skida pre primene (lepljenja) flastera na kožu.

Spoljnji omotač flastera je nepropustljiv za lekovitu supstancu i vodu, i treba da nosi i štiti preparat. Može da ima iste dimenzije kao i preparat ili može biti veći. U slučaju da je spoljašnji sloj transdermalnog flastera veći, njegova ivica je prekrivena adhezivnim materijama koje omogućavaju da se flaster lepi za kožu.

Preparat sadrži lekovitu supstancu(e) zajedno sa pomoćnim materijama, kao što su stabilizatori, solubilizatori ili supstance koje modifikuju brzinu oslobađanja ili poboljšavaju transdermalnu apsorpciju.

Transdermalni flaster može da bude u obliku jednoslojnog ili višeslojnog, čvrstog ili polučvrstog matriksa. Sastav i struktura matriksa određuju način difuzije lekovite supstance(i) u kožu. Matriks može da sadrži adhezivne materije koje omogućuju lepljenje preparata za kožu.

Preparat može da ima rezervoar polučvrste konzistencije koji sa jedne strane ima membranu koja kontroliše oslobađanje i difuziju lekovite supstance(i) iz preparata. Membranski transdermalni flasteri mogu da imaju adhezivne materije na određenim delovima membrane, na celoj površini membrane ili samo na spoljnjem omotaču oko ivice membrane.

Kada se transdermalni flaster nanese na suhu, čistu i neoštećenu kožu, mora da se čvrsto zalepi blagim pritiskom ruke ili prstiju. Treba da se lako skida bez povrede kože ili odvajanja preparata od spoljašnjeg omotača. Flaster ne sme da iritira ili senzibilizuje kožu, čak i u slučaju ponovljene primene. Zaštitna traka na transdermalnom flasteru je od plastičnog ili metalnog materijala. Kada se ukloni zaštitna traka ne sme da dođe do razdvajanja preparata (matriks ili rezervoar) ili adheziva od flastera.

Transdermalni flasteri se pakuju u zatvorene kesice, svaki pojedinačno.

IZRADA

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji transdermalnih flastera, moraju da se preduzmu odgovarajuće mere u cilju obezbeđivanja njihove mikrobiološke čistoće. Preporuke su date u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ako nije drugačije propisano i odobreno, transdermalni flasteri moraju da odgovaraju zahtevima testa C za ujednačenost sadržaja lekovite supstance u jednodoznim preparatima.

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz transdermalnih flastera. Ovo ispitivanje može da bude propisano sa ciljem da se pokaže da se lekovita supstanca iz flastera oslobađa na propisan način. Primenjuje se jedno od ispitivanja opisanih u poglavlju *Ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz transdermalnih flastera (2.9.4)*.

U zavisnosti od sastava, dimenzija i oblika flastera, mogu da se koriste aparatura lopatice iznad diska, aparatura lopatice iznad ćelije i aparatura rotirajućeg cilindra.

Može da se koristi membrana od različitih materijala, kao što su inertna porozna celuloza ili silikoni. Membrana ne sme da utiče na kinetiku oslobađanja lekovite supstance(i) iz flastera i ne može da sadrži supstance koje mogu da menjaju odlike flastera (npr. masnoće). Pre ispitivanja, membrana može da se na određeni način tretira, npr. ako da se drži 24 h u medijumu koji se koristi za ispitivanja. Membrana se postavi iznad površine flastera sa koje se vrši oslobađanje, izbegavajući stvaranje mehurića.

Uslovi ispitivanja i zahtevi moraju da budu odobreni.

ČUVANJE

Transdermalni flasteri se čuvaju na sobnoj temperaturi, ukoliko nije drugačije propisano.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da se naznači:

- ukupna količina lekovite supstance(i) po jednom flasteru,
- količina lekovite supstance koja se oslobodi po jedinici vremena,
- površina sa koje se vrši oslobađanje lekovite supstance.

PREPARATI ZA UŠI

Auricularia

Preparati za uši su tečni, polučvrsti ili čvrsti preparati namenjeni za ukapavanje, raspršivanje, uduvanje, za primenu u ušni kanal ili za ispiranje ušiju.

Preparati za uši sadrže jednu ili više lekovitih supstanci u pogodnom vehikulumu. Mogu da sadrže i pomoćne supstance, na primer za podešavanje toničnosti ili viskoziteta, za podešavanje ili stabilizaciju pH vrednosti, za poboljšanje rastvorljivosti lekovitih supstanci, za stabilizaciju preparata ili za konzervisanje. Pomoćne supstance ne smeju da utiču na terapijsko delovanje preparata i ne smeju u upotrebljenoj koncentraciji da uzrokuju toksičnost ili lokalnu iritaciju.

Preparati za primenu na ozleđeno uho, posebno kod oštećene bubne opne i pre hirurških intervencija, moraju da budu sterilni, ne smeju da sadrže konzervanse i primenjuju se kao jednodozna pakovanja.

Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, višedozna pakovanja vodenih preparata za uši sadrže pogodan konzervans u odgovarajućoj koncentraciji, izuzev kada sam preparat ima adekvatna antimikrobna svojstva.

Kada je primenljivo, ambalaža za preparate za uši mora da odgovara zahtevima navedenim u poglavljima *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže (3.1 i potpoglavlja) i Kontejneri (3.2 i potpoglavlja)*.

Vrsta preparata za uši su:

- kapi i spej preparati za uši
- polučvrsti preparati za uši
- praškovi za uši
- preparati za ispiranje ušiju
- tamponi za uši

IZRADA

Pri razvoju preparata za uši, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora da bude potvrđena od strane ovlašćenog lica. Metoda

ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervansa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja* (5.1.3).

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji preparata za uši, moraju da se preduzmu mere za obezbeđenje mikrobiološke čistoće, u skladu sa preporukama navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata* (5.1.4).

Sterilni preparati za uši izrađuju se korišćenjem materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama, kao što je navedeno u tekstu *Metode izrade sterilnih preparata* (5.1.1).

Pri proizvodnji preparata za uši koji sadrže dispergovane čestice, preduzimaju se mere za obezbeđenje odgovarajuće i kontrolisane veličine čestica, u zavisnosti od namene preparata.

ISPITIVANJA

Sterilnost (2.6.1). Kada je preparat deklarisan kao sterilan, mora da odgovara zahtevima ispitivanja na sterilnost.

ČUVANJE

Preparati za uši se čuvaju u dobro zatvorenim posudama. Sterilni preparati se čuvaju u sterilnim, hermetički zatvorenim posudama.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno:

- naziv upotrebljenog konzervansa
- kod preparata koji ispunjava zahteve za sterilnost, označava se da je sterilan.

Kapi i sprej preparati za uši

DEFINICIJA

Kapi i sprej preparati za uši su rastvori, emulzije ili suspenzije jedne ili više lekovitih supstanci u vehikulumu pogodnom za primenu u ušni kanal bez štetnog delovanja na bubnu opnu (na primer, voda, glikoli ili masna ulja). Mogu da se aplikuju u ušni kanal i pomoću tampona natopljenog tečnim preparatom.

Emulzije smeju da pokazuju znake odvajanja faza, pod uslovom da lakim mućkanjem mogu ponovo da se homogenizuju. Suspenzije mogu da imaju talog koji se lako redisperguje mućkanjem, dajući preparat stabilan dovoljno dugo da se omogući pravilno doziranje.

Kapi i sprej preparati za uši obično se pakuju kao višedozni preparati, sa odgovarajućim aplikatorom. Kada se sprej preparati pakuju pod pritiskom, moraju da odgovaraju zah-

tevima datim u monografiji *Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom (Aerosoli)* (523).

Polučvrsti preparati za uši

DEFINICIJA

Polučvrsti preparati za uši su namenjeni za primenu u spoljašnji ušni kanal, ukoliko je potrebno pomoću tampona natopljenog preparatom.

Polučvrsti preparati za uši moraju da odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu* (132).

Pakuju se u odgovarajuću ambalažu sa pogodnim aplikatorom.

Praškovi za uši

DEFINICIJA

Praškovi za uši moraju da odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Praškovi za spoljašnju upotrebu* (1166).

Pakuju se u odgovarajuću ambalažu sa pogodnim aplikatorom.

Preparati za ispiranje ušiju

DEFINICIJA

Preparati za ispiranje ušiju su namenjeni za čišćenje spoljašnjeg ušnog kanala. To su obično vodeni rastvori sa pH vrednošću u okviru fizioloških granica.

Lekoviti tamponi za uši

DEFINICIJA

Tamponi za uši su namenjeni za primenu u spoljašnjem ušnom kanalu. Moraju da odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Lekoviti tamponi* (1155).

PREPARATI ZA OČI

Ocularia

DEFINICIJA

Preparati za oči su sterilni, tečni, polučvrsti ili čvrsti preparati namenjeni za primenu na očnu jabučicu i/ili u konjunktivu, kao i za aplikaciju u konjunktivalnu vrećicu.

Kada je primenljivo, ambalaža za preparate za oči mora da odgovara zahtevima navedenim u poglavljima *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže* (3.1 i potpoglavlja) i *Kontejneri* (3.2 i potpoglavlja).

Vrste preparata za oči su:

- kapi za oči,

- losioni za oči,
- polučvrsti preparati za oči,
- oftalmološki inserti.

IZRADA

Pri razvoju preparata za oči, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora da bude potvrđena od strane ovlašćenog lica. Metoda ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervansa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja* (5.1.3).

Preparati za oči se izrađuju korišćenjem materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama, kao što je navedeno u tekstu *Metode izrade sterilnih preparata* (5.1.1).

Pri proizvodnji preparata za oči koji sadrže dispergovane čestice, preduzimaju se mere za obezbeđenje odgovarajuće i kontrolisane veličine čestica, u zavisnosti od namene preparata.

ISPITIVANJA

Sterilnost (2.6.1). Preparati za oči i aplikatori koji se prilažu posebno moraju da odgovaraju zahtevima za ispitivanje sterilnosti. Aplikator se pod aseptičnim uslovima izvuče iz pakovanja, a zatim prenese u epruvetu sa hranljivom podlogom tako da bude potpuno uronjen. Inkubacija i tumačenje rezultata opisani su u testu za ispitivanje sterilnosti.

ČUVANJE

Ako nije drugačije propisano, preparati za oči se čuvaju u sterilnoj, hermetički zatvorenoj ambalaži.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno ime dodatog konzervansa.

Kapi za oči

Kapi za oči su sterilni, vodeni ili uljani rastvori ili suspenzije jedne ili više lekovitih supstanci, namenjene za ukapavanje u oko. U cilju dobijanja stabilnog preparata, lekovite supstance mogu da budu pakovane u suvom, sterilnom obliku koji se rastvara ili suspenduje u odgovarajućem sterilnom vehikulumu neposredno pre upotrebe.

Kapi za oči mogu da sadrže i pomoćne materije, na primer, za podešavanje toničnosti ili viskoziteta preparata, za podešavanje ili stabilizaciju pH vrednosti, za poboljšanje rastvorljivosti lekovite supstance, ili za stabilizaciju preparata. Ove pomoćne materije ne smeju da utiču na terapijsko delovanje preparata niti da prouzrokuju lokalnu iritaciju u primenjenim koncentracijama.

Višedozna pakovanja vodenih preparata za oči sadrže pogodne konzervanse u odgovarajućim koncentracijama, izuzev kada sam preparat ima adekvatna antimikrobna svojstva. Konzervansi moraju da budu kompatibilni sa ostalim sastojcima preparata i delotvorni tokom celog perioda upotrebe kapi za oči.

Ukoliko je propisano da se kapi za oči izrađuju bez konzervansa, treba da budu u jednodoznim pakovanjima, kad god je to moguće. Kapi za oči koje se primenjuju za vreme hirurških intervencija ne smeju da sadrže konzervanse i moraju da budu u jednodoznim pakovanjima.

Kapi za oči tipa rastvora, ispitane pod pogodnim uslovima vidljivosti, moraju da budu praktično bistre i bez prisustva čestica.

Kapi za oči tipa suspenzija mogu da imaju talog koji se lako redisperguje mućkanjem, dajući suspenziju stabilnu dovoljno dugo da se omogući pravilno doziranje.

Višedozni preparati se pakuju u ambalažu koja obezbeđuje doziranje na kapi. Ako nije drugačije propisano i odobreno, najveće pakovanje kapi za oči sme da iznosi 10 ml.

ISPITIVANJA

Veličina čestica. Kapi za oči tipa suspenzija moraju da zadovolje sledeće ispitivanje: odgovarajuća količina suspenzije unese se u ćeliju za brojanje ili se mikropipetom nanese na mikroskopsku pločicu, i posmatra pod mikroskopom u polju koje odgovara 10 mg čvrste faze. Iz praktičnih razloga se preporučuje da se ceo uzorak prvo posmatra pod malim uveličanjem ($\times 50$) kako bi se identifikovale čestice veće od 25 μm . Veće čestice se zatim mere pod većim uveličanjem ($\times 200$ do $\times 500$). Najviše 20 čestica može da bude veće od 25 μm , a najviše dve od ovih čestica mogu da imaju maksimalne dimenzije veće od 50 μm . Ne sme da bude čestica većih od 90 μm .

OZNAČAVANJE

Na signaturi višedoznih pakovanja kapi za oči mora da bude naznačen rok upotrebe posle otvaranja. Ako nije drugačije propisano i odobreno, ovaj period ne sme da bude duži od 4 nedelje.

Losioni za oči

DEFINICIJA

Losioni za oči su sterilni, vodeni rastvori namenjeni za pranje ili kupanje oka ili za natapanje zavoja za oči.

Losioni za oči mogu da sadrže i pomoćne materije, na primer, za podešavanje toničnosti ili viskoziteta preparata, ili za podešavanje ili stabilizaciju pH vrednosti. Ove pomoćne materije ne smeju da utiču na terapijsko delovanje preparata niti da prouzrokuju lokalnu iritaciju u primenjenim količinama.

Višedozna pakovanja losiona za oči sadrže pogodne konzervanse u odgovarajućim koncentracijama, izuzev kada sam preparat ima adekvatna antimikrobna svojstva. Konzervansi moraju da budu kompatibilni sa ostalim sastojcima preparata i delotvorni tokom celog perioda upotrebe losiona za oči.

Ukoliko je propisano da se losioni za oči izrađuju bez konzervansa, treba da budu u jednodoznim pakovanjima. Losioni za oči koji se primenjuju za vreme hirurških interven

cija ili u tretmanu kod prve pomoći, ne smeju da sadrže konzervanse, a pakovani su kao jednodozni preparati.

Losioni za oči, ispitani pod pogodnim uslovima vidljivosti, moraju da budu praktično bistri i bez prisustva čestica.

Ako nije drugačije propisano i odobreno, najveće višedozno pakovanje losiona za oči sme da iznosi 200 ml.

OZNAČAVANJE

Na signaturi losiona za oči treba da bude naznačeno:

- kod jednodoznih preparata, da sadržaj može da bude upotrebljen samo jedanput;
- kod višedoznih preparata, rok upotrebe posle otvaranja. Ako nije drugačije propisano i odobreno, ovaj period ne sme da bude duži od 4 nedelje.

Polučvrsti preparati za oči

DEFINICIJA

Polučvrsti preparati za oči su sterilne masti, kremovi ili gelovi, a primenjuju se u konjunktivu oka. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci koje su rastvorene ili dispergovane u odgovarajućoj podlozi i imaju homogen izgled. Podloga ne sme da iritira konjunktivu.

Polučvrsti preparati za oči odgovaraju zahtevima navedenim u monografiji *Polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu* (132).

Polučvrsti preparati za oči se pakuju u male, sterilne savitljive tube sa cevčicom. Najveće pakovanje polučvrstih preparata za oči iznosi 5 g. Tube moraju da budu dobro zatvorene da bi se sprečila mikrobiološka kontaminacija. Polučvrsti preparati za oči mogu takođe da budu pakovani u pogodno dizajniranu ambalažu za jednokratnu primenu.

ISPITIVANJA

Veličina čestica. Polučvrsti preparati za oči koji sadrže dispergovane čestice moraju da zadovolje sledeće ispitivanje: odgovarajuća količina preparata, koja odgovara količini od najmanje 10 mg čvrste lekovite supstance, razmaže se u tankom sloju na mikroskopskoj pločici, i posmatra pod mikroskopom cela površina uzorka. Iz praktičnih razloga se preporučuje da se ceo uzorak prvo posmatra pod malim uveličanjem ($\times 50$) kako bi se identifikovale čestice veće od $25 \mu\text{m}$. Veće čestice se zatim mere pod većim uveličanjem ($\times 200$ do $\times 500$). Najviše 20 čestica može da bude veće od $25 \mu\text{m}$, a najviše dve od ovih čestica mogu da imaju maksimalne dimenzije veće od $50 \mu\text{m}$. Ne sme da bude čestica većih od $90 \mu\text{m}$.

Oftamološki inserti

DEFINICIJA

Oftalmološki inserti su sterilni, čvrsti ili polučvrsti preparati određene veličine i oblika, namenjeni za primenu u konjunktivnu vrećicu. U principu se sastoje iz rezervoara lekovite

supstance koji je ugrađen u matriks ili je obložen membranom koja kontroliše oslobađanje. Lekovita supstanca, koja je više ili manje rastvorljiva u fiziološkim tečnostima, oslobađa se u određenom vremenskom periodu.

Oftalmološki inserti su pojedinačno pakovani u sterilnu ambalažu.

IZRADA

Pri proizvodnji oftalmoloških inserta preduzimaju se mere koje će da obezbede odgovarajuće oslobađanje lekovite supstance.

ISPITIVANJE

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Kada je primenljivo, oftalmološki inserti moraju da odgovaraju zahtevima testa A za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance*.

OZNAČAVANJE

Na signaturi se mora da bude naznačeno:

- ukupna količina lekovite supstance po jednom insertu.
- količina lekovite supstance koja se oslobađa u jedinici vremena.

PREPARATI ZA NOS

Nasalia

DEFINICIJA

Preparati za nos su tečni, polučvrsti ili čvrsti preparati namenjeni za primenu u nosne šupljine, u cilju postizanja sistemskog ili lokalnog delovanja. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci. Preparati za nos ne smeju da iritiraju i oštećuju sluzokožu nosa i cilija. Vodeni preparati za nos su obično izotonični.

Preparati za nos se pakuju u višedoznu ili jednodoznu ambalažu. Ukoliko je potrebno, pakovanju se prilaže pogodan aplikator koji je tako dizajniran da spreči mikrobiološku kontaminaciju.

Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, višedozna pakovanja vodenih preparata za nos sadrže pogodne konzervanse u odgovarajućim koncentracijama, izuzev kada sam preparat ima adekvatna antimikrobna svojstva.

Kada je primenljivo, ambalaža za preparate za nos mora da odgovara zahtevima navedenim u poglavljima *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže* (3.1 i potpoglavlja) i *Kontejneri* (3.2 i potpoglavlja).

Vrste preparata za nos su:

- kapi za nos i tečni spej preparati za nos,
- praškovi za nos,
- polučvrsti preparati za nos,
- preparati za ispiranje nosa,
- štapići za nos.

IZRADA

Pri razvoju preparata za nos, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora da bude potvrđena od strane ovlašćenog lica. Metoda ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervansa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja* (5.1.3).

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji preparata za nos, moraju da se preduzmu mere za obezbeđenje mikrobiološke čistoće, u skladu sa preporukama navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata* (5.1.4).

Sterilni preparati za nos se izrađuju korišćenjem materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama, kao što je navedeno u tekstu *Metode izrade sterilnih preparata* (5.1.1).

Pri proizvodnji preparata za nos koji sadrže dispergovane čestice, preduzimaju se mere za obezbeđenje odgovarajuće i kontrolisane veličine čestica, u zavisnosti od namene preparata.

ISPITIVANJA

Sterilnost (2.6.1). Kada je preparat deklarisan kao sterilan, mora da odgovara zahtevima ispitivanja na sterilnost.

ČUVANJE

Preparati za nos se čuvaju u dobro zatvorenim posudama. Sterilni preparati se čuvaju u sterilnim, hermetički zatvorenim posudama.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno:

- naziv upotrebljenog konzervansa,
- kod preparata koji ispunjava zahteve za sterilnost označava se da je sterilan.

Kapi za nos i tečni sprej preparati za nos

DEFINICIJA

Kapi za nos i tečni sprej preparati za nos su rastvori, emulzije ili suspenzije namenjeni za ukapavanje ili raspršivanje u nosne šupljine.

Emulzije smeju da pokazuju znake odvajanja faza, pod uslovom da lakim mućkanjem mogu ponovo da se homogenizuju. Suspenzije mogu da imaju talog koji se lako redisperguje mućkanjem, dajući suspenziju stabilnu dovoljno dugo da se omogući pravilno doziranje.

Kapi za nos obično se pakuju kao višedozni preparati, sa odgovarajućim aplikatorom.

Tečni sprej preparati za nos se pakuju u posude sa sistemom za raspršivanje ili u ambalažu pod pritiskom sa specijalnim adapterom za nos, sa ili bez dozatora. Kada se sprej preparati pakuju pod pritiskom, moraju da odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom (Aerosoli)* (523).

Veličina kapi u sprej preparatima je takva da se one lokalizuju u nosnoj šupljini.

ISPITIVANJA

Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, jednodozna pakovanja kapi za nos i pojedinačne doze sprej preparata za nos (sa dozatorom) sa sistemskim delovanjem, moraju da zadovolje sledeće ispitivanje.

Variranje mase. Kapi za nos tipa rastvora moraju da zadovolje sledeće ispitivanje: odmere se pojedinačni sadržaji deset pakovanja, ispražnjenih što je moguće bolje, i odredi se prosečna masa. Najviše dve pojedinačne mase mogu da odstupaju više od 10% u odnosu na prosečnu masu, a nijedna ne sme da odstupa više od 20%.

Sprej preparati za nos tipa rastvora (sa dozatorom) moraju da zadovolje sledeća ispitivanja: Ispusti se jedna doza raspršivanjem u prazno. Sačeka se najmanje 5 s i rasprši i druga doza. Ovaj postupak se ponavlja još tri puta. Odmeri se masa posude za pakovanje, rasprši se jedna doza i ponovo izmeri preostala masa. Izračuna se razlika između dve mase. Postupak se ponavlja sa još devet posuda. Preparati zadovoljavaju ispitivanje ako najviše dve pojedinačne vrednosti odstupaju ne više od 25% u odnosu na prosečnu vrednost, a nijedna pojedinačna vrednost ne odstupa više od 35%.

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance. Kapi za nos tipa suspenzija i emulzija moraju da zadovolje sledeća ispitivanja: Isprazni se svaka posuda, što je moguće bolje, i uradi ispitivanje pojedinačnih sadržaja. Preparati moraju da odgovaraju zahtevima testa B za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance* (2.9.6).

Ujednačenost oslobođene doze. Sprej preparati za nos sa dozatorom, koji su tipa suspenzija ili emulzija, moraju da zadovolje sledeća ispitivanja: koristi se aparatura koja zadržava kvantitativno oslobođenu dozu sprej preparata. Promućka se posuda 5 s i ispusti se jedna doza raspršivanjem u prazno. Sačeka se 5 s i ponovo promućka boca. Mućka se 5 s i ponovo rasprši jedna doza. Ovaj postupak se ponavlja još tri puta. Posle 2 s ispusti se jedna doza sprej preparata u posudu za sakupljanje, aktiviranjem raspršivača. Sakupi se sadržaj iz posude postepenim ispiranjem. Odredi se sadržaj lekovite supstance u ukupnoj količini tečnosti dobijene ispiranjem.

Postupak se ponavlja sa još devet sprej posuda.

Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, preparat zadovoljava ispitivanja ako je najviše jedan pojedinačni sadržaj izvan granica od 75% do 125%, a nijedan nije izvan granica od 65% do 135% od prosečnog sadržaja.

Ako su dva ili tri pojedinačna sadržaja izvan granica od 75% do 125%, ali su u granicama od 65% do 135%, treba da se ponovi ispitivanje sa još dvadeset sprej boca. Preparat zadovoljava ispitivanja ako su najviše tri pojedinačna sadržaja od trideset ispitivanih sadržaja, izvan granica od 75% do 135% od prosečnog sadržaja.

Praškovi za nos

DEFINICIJA

Praškovi za nos su namenjeni za ušmrkavanje u nosne šupljine pomoću odgovarajućeg aplikatora.

Ovi preparati odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Praškovi za spoljašnju upotrebu (1166)*. Veličina čestica praškova je takva da se one lokalizuju u nosnoj šupljini, i proverena je odgovarajućim metodama za određivanje veličine čestica.

Pulučvrsti preparati za nos

DEFINICIJA

Polučvrsti preparati za nos odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu (132)*.

Ambalaža za ove preparate je tako dizajnirana da omogućava adekvatnu primenu.

Preparati za ispiranje nosa

DEFINICIJA

Preparati za ispiranje nosa su generalno vođeni izotonični rastvori namenjeni za čišćenje nosne šupljine.

Ako se ovi preparati primenjuju na ozleđene delove nosne šupljine ili pri hirurškim intervencijama, moraju da budu sterilni.

Štapići za nos

DEFINICIJA

Štapići za nos odgovaraju zahtevima datim u monografiji *Štapići (1154)*.

PARENTERALNI PREPARATI

Parenteralia

Zahtevi iz ove monografije ne moraju obavezno da se primene na proizvode koji su derivati ljudske krvi, imunološke preparate, radiofarmaceutske preparate ili na proteze za implantaciju.

DEFINICIJA

Parenteralni preparati su sterilni preparati koji se primenjuju putem injekcije, infuzije ili implantacijom u ljudsko ili životinjsko telo.

Parenteralni preparati sadrže i pomoćne materije, na primer za izotonizaciju, za podešavanje pH vrednosti, za poboljšanje rastvorljivosti, za povećanje stabilnosti lekovite sup-

stance ili za konzervisanje. Ove pomoćne materije ne smeju nepovoljno da utiču na terapijsko delovanje preparata, niti da u primenjenoj koncentraciji izazivaju toksične efekte ili lokalnu iritaciju.

Ambalaža za parenteralne preparate treba da bude izrađena od materijala koji su dovoljno transparentni da se obezbedi vizuelna kontrola sadržaja, izuzev u slučaju implanta, ili ako nije drugačije propisano i odobreno.

Kada je primenljivo, ambalaža za parenteralne preparate mora da odgovara zahtevima navedenim u poglavljima *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže (3.1 i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2 i potpoglavlja)*. Parenteralni preparati se pakuju u staklenoj ambalaži (3.2.1) ili plastičnoj ambalaži (3.2.2, 3.2.7 i 3.2.9). Špricevi za punjenje takođe moraju da odgovaraju određenim zahtevima. Čvrstina ambalaže se obezbeđuje posebnim metodama. Zatvarači osiguravaju dobro zatvaranje i sprečavaju prodiranje mikroorganizama i drugih kontaminanata. Dizajnirani su tako da omoguće izvlačenje jednog dela ili cele količine sadržaja, bez prethodnog skidanja zatvarača sa ambalaže. Plastični materijali ili elastomeri (3.2.9) od kojih su izrađeni zatvarači, treba da su dovoljno čvrsti i elastični da omoguće prolazak igle, a da pri tome ne dođe do otkidanja čestica zatvarača. Zatvarači za višedozna pakovanja treba da su dovoljno elastični da obezbede povlačenje rupice od igle, kada se ona izvuču.

Vrste parenteralnih preparata su:

- injekcije,
- intravenske infuzije,
- koncentрати za injekcije i intravenske infuzije,
- praškovi za injekcije i intravenske infuzije,
- implanti.

IZRADA

Pri razvoju parenteralnih preparata, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora da bude potvrđena od strane ovlašćenog lica. Metoda ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervanasa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja (5.1.3)*.

Parenteralni preparati se izrađuju korišćenjem materijala i metoda koji obezbeđuju sterilnost i sprečavaju kontaminaciju i rast mikroorganizama, kao što je navedeno u tekstu *Metode izrade sterilnih preparata (5.1.1)*.

Voda koja se koristi za izradu parenteralnih preparata mora da odgovara zahtevima navedenim u monografiji *Voda za injekcije (169)*.

ISPITIVANJA

Bakterijski endotoksini (2.6.14). Test za ispitivanje prisustva bakterijskih endotoksina može da zameni pirogeni test u sledećim slučajevima:

- za preparate koji su oficinalni u Farmakopeji, koristi se test koji je propisan u monografiji datog preparata;

- u svim drugim slučajevima, uslovi ispitivanja i zahtevi moraju da budu odobreni od strane ovlašćenog lica;
- ako je propisan ili odobren test za ispitivanje bakterijskih endotoksina, ne zahteva se ispitivanje na pirogene, osim ako ne postoji opravdanost za određene slučajeve.

Sterilnost (2.6.1). Parenteralni preparati moraju da odgovaraju zahtevima za ispitivanje sterilnosti.

ČUVANJE

Parenteralni preparati se čuvaju u sterilnoj, hermetički zatvorenoj ambalaži.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno ime i koncentracija upotrebljenog konzervansa.

Injekcije

DEFINICIJA

Injekcije su sterilni rastvori, emulzije ili suspenzije. Izrađuju se rastvaranjem, emulgovanjem ili suspendovanjem lekovite supstance i pomoćnih materija u vodi za injekcije (169), sterilnom nevodnom vehikulumu ili u smeši ovih vehikuluma.

Rastvori za injekcije, ispitani pod pogodnim uslovima vidljivosti, moraju da budu praktično bistri i bez prisustva čestica.

Kod emulzija za injekcije ne sme da dođe do odvajanja faza. Kod suspenzija za injekcije može da se pojavi talog koji se lako redisperguje mućkanjem, dajući suspenziju stabilnu dovoljno dugo da se omogući pravilno doziranje pri izvlačenju iglom.

Jednodozni preparati. Zapremina injekcija u jednodoznom pakovanju treba da bude dovoljna da se jednim izvlačenjem iglom omogući primena nominalne doze, korišćenjem standardnih tehnika.

Višedozni preparati. Višedozna pakovanja injekcija izrađenih sa vodom kao vehikulumom, sadrže pogodan konzervans u odgovarajućoj koncentraciji, osim u slučaju kada sam preparat ima antimikrobna svojstva. Kada je neophodno višedozno pakovanje preparata za parenteralnu primenu, moraju da se preduzmu izvesne mere predostrožnosti u toku davanja i naročito čuvanja između pojedinačnih doza.

Konzervansi. Vodeni preparati koji se izrađuju pod aseptičnim uslovima a ne podvrgavaju se konačnoj sterilizaciji, mogu da sadrže pogodan konzervans u odgovarajućoj koncentraciji.

Konzervansi ne smeju da se dodaju u sledećim slučajevima:

- ako je zapremina pojedinačne doze veća od 15 ml, ukoliko nije drugačije propisano;
- ako je preparat namenjen za primenu u posebne šupljine tela kao što su cerebrospinalni prostori, intra- ili retrookularno.

Ovakvi preparati se nalaze u jednodoznim pakovanjima.

IZRADA

Pri proizvodnji injekcija koje sadrže dispergovane čestice, preduzimaju se mere za obezbeđenje odgovarajuće i kontrolisane veličine čestica, u zavisnosti od namene preparata.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, jednodozne suspenzije za injekcije kod kojih je količina lekovite supstance manja od 2 mg, ili koja čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, moraju da odgovaraju zahtevima testa A za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance u jednodoznim preparatima*. Ukoliko preparat sadrži više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se odnosi samo na komponente koje ispunjavaju gore navedene uslove. Ispitivanje se ne zahteva za preparate koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Pirogeni (2.6.8) Kada je zapremina injekcije koja se primenjuje u jednoj dozi veća od 15 ml, a nije propisano ispitivanje na prisustvo bakterijskih endotoksina, preparat mora da ispunjava zahteve pirogenog testa, ukoliko nije drugačije propisano i odobreno. Kada je zapremina injekcije koja se primenjuje u jednoj dozi manja od 15 ml, a na signaturi naznačeno da je preparat apirogen, ako test za ispitivanje prisustva bakterijskih endotoksina nije propisan, preparat mora da ispunjava zahteve pirogenog testa.

Intravenske infuzije

DEFINICIJA

Intravenske infuzije su sterilni vodeni rastvori ili emulzije sa vodom kao kontinuiranom fazom. Ovi preparati su apirogeni i obično izotonični. Primenjuju se u velikim zapreminama i ne sadrže konzervanse.

Rastvori za intravenske infuzije, ispitani pod pogodnim uslovima vidljivosti, moraju da budu praktično bistri i bez prisustva čestica.

Kod emulzija za intravenske infuzije ne sme da dođe do odvajanja faza.

IZRADA

Pri proizvodnji intravenskih infuzija koje sadrže dispergovane čestice, preduzimaju se mere za obezbeđenje odgovarajuće i kontrolisane veličine čestica, u zavisnosti od namene preparata.

Zapremina intravenskih infuzija u ambalaži treba da bude dovoljna da se obezbedi primena nominalne doze, korišćenjem standardnih tehnika (2.9.17).

ISPITIVANJA

Pirogeni (2.9.8). Kada nije propisano ispitivanje prisustva bakterijskih endotoksina, ovi preparati moraju da odgovaraju zahtevima pirogenog testa, osim ako nije drugačije

propisano i odobreno. Za ispitivanje prisustva pirogenih supstanci injicira se 10 ml preparata po kilogramu telesne mase zeca, osim ako nije drugačije propisano i odobreno.

Koncentrati za injekcije i intravenske infuzije

DEFINICIJA

Koncentrati za injekcije i intravenske infuzije su sterilni rastvori namenjeni za primenu kao injekcije ili infuzije, posle razblaživanja. Oni se razblažuju do propisane zapremine odgovarajućim vehikulomom. Posle razblaživanja, ovi preparati moraju da ispunjavaju zahteve za injekcije ili intravenske infuzije.

ISPITIVANJA

Pirogeni (2.6.8). Kada nije propisano ispitivanje prisustva bakterijskih endotoksina, ovi preparati, posle razblaživanja do određene zapremine, moraju da odgovaraju zahtevima pirogenog testa, propisanim za injekcije ili intravenske infuzije.

Praškovi za injekcije i intravenske infuzije

DEFINICIJA

Praškovi za injekcije i intravenske infuzije su čvrste, sterilne supstance pakovane u odgovarajuću ambalažu. Kada se pomešaju sa određenom zapreminom propisanog sterilnog vehikuluma, brzo formiraju bistrerastvore praktično bez čestica ili homogene suspenzije. Posle rastvaranja ili suspendovanja, ovi praškovi odgovaraju zahtevima za injekcije ili intravenske infuzije.

Praškovi za injekcije i intravenske infuzije mogu da budu i liofilizirani proizvodi za parenteralnu primenu.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, praškovi za injekcije i intravenske infuzije kod kojih je količina lekovite supstance manja od 2 mg, ili koja čini manje od 2% u odnosu na ukupnu masu, ili kod kojih je pojedinačna masa jednaka ili manja od 40 mg, moraju da odgovaraju zahtevima testa A za *Ujednačenost sadržaja lekovite supstance u jednodoznim preparatima*. Ukoliko preparat sadrži više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se odnosi samo na komponente koje ispunjavaju gore navedene uslove. Ispitivanje se ne zahteva za preparate koji sadrže multivitamine i oligoelemente.

Variranje mase (2.9.5). Praškovi za injekcije i intravenske infuzije moraju da odgovaraju zahtevima ispitivanja variranja mase jednodoznih preparata. Ispitivanje variranja mase se ne izvodi ukoliko se za sve lekovite supstance vrši ispitivanje ujednačenosti sadržaja.

Pirogeni (2.6.8). Kada nije propisano ispitivanje prisustva bakterijskih endotoksina, ovi preparati, posle rastvaranja ili

suspendovanja u određenoj zapremini vehikuluma, moraju da odgovaraju zahtevima pirogenog testa, propisanim za injekcije ili intravenske infuzije.

Implanti

DEFINICIJA

Implanti su sterilni, čvrsti preparati pogodne veličine i oblika za parenteralnu implantaciju, koji oslobađaju lekovite supstance u dužem vremenskom periodu. Pakuju se posebno u sterilnu ambalažu.

FARMACEUTSKI PREPARATI PAKOVANI POD PRITISKOM (AEROSOLI)

Preparationes pharmaceuticaen in vasis cum pressu

Ukoliko je potrebno, dodatni zahtevi za aerosole mogu da se nađu u drugim monografijama: Preparati za inhalaciju (671), Tečni preparati za spoljašnju upotrebu (927), Praškovi za spoljašnju upotrebu (1166), Preparati za nos (676) i Preparati za uši (652).

DEFINICIJA

Aerosoli su preparati pakovani u specijalnoj ambalaži pod pritiskom gasa koji sadrže jednu ili više lekovitih supstanci. Preparat se oslobađa iz pakovanja pokretanjem odgovarajućeg ventila, u obliku aerosola (disperzija čvrstih čestica ili kapi tečnosti u gasu, pri čemu je veličina čestica prilagođena nameni), ili u obliku pene. Pritisak koji je potreban za oslobađanje obezbeđuje se potisnim gasom (propelentom). Aerosoli mogu da budu rastvori, emulzije ili suspenzije. Namenjeni su za lokalnu primenu na kožu ili sluzokože telesnih otvora, ili za inhalaciju. Mogu da sadrže i različite pomoćne materije kao što su rastvarači, solubilizatori, emulgatori, sredstva za stabilizaciju suspenzija i lubrikansi koji sprečavaju zapušavanje ventila.

Potisni gasovi (propelenti). Propelenti su gasovi prevedeni u tečno stanje pod pritiskom (fluorisani ugljovodonici, ugljovodonici male molekulske mase kao što su propan i butan), komprimovani gasovi (ugljen-dioksid, azot, azot-suboksid) ili tečnosti sa niskom tačkom ključanja. Upotrebom smeše ovih potisnih gasova dobijaju se optimalne osobine rastvaranja, željeni pritisak, kao i odgovaraće oslobađanje i raspršivanje preparata.

Posude za pakovanje. Specijalne boce za aerosole moraju da budu otporne na pritisak. Izrađene su od metala, stakla, plastike ili kombinacije ovih materijala. Materijal za ambalažu mora da bude kompatibilan sa sadržajem. Staklene boce su zaštićene plastičnom prevlakom.

Ventil. Ventil mora da obezbeđuje potpunu zatvorenost kada aerosol nije u upotrebi i da reguliše oslobađanje preparata u toku primene. Na karakteristike dobijenog speja utiču tip ventila, broj, veličina i lokacija otvora. Ventilni mogu da obezbeđuju kontinuirano oslobađanje preparata ili samo određene količine (aerosoli sa dozatorom).

Materijali od koji su izrađeni ventilni moraju da budu kompatibilni u kontaktu sa sadržajem.

Zahtevi za farmaceutske preparate pakovane pod pritiskom. Ovi preparati moraju da budu opremljeni mehanizmom za oslobađanje, podesnim za odgovarajuću primenu.

Mogu da budu postavljeni i posebni zahtevi za izbor potisnog gasa, veličinu čestica i oslobađanje lekovite supstance iz jednodoznih aerosola.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da bude naznačeno:

- način upotrebe,
- mere opreza pri rukovanju i čuvanju,
- količina lekovite supstance po jedinici raspršene doze (kod aerosola sa dozatorom).

PREPARATI ZA INHALACIJU

Inhalanda

DEFINICIJA

Preparati za inhalaciju su tečni ili čvrsti preparati u obliku pare, aerosola ili praškova, namenjeni za primenu u donjem delu respiratornog trakta sa ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog efekta. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci koje su rastvorene ili dispergovane u odgovarajućem vehikulumu.

Preparati za inhalaciju mogu, zavisno od tipa preparata, da sadrže potisne gasove (propelente), korastvarače, konzervanse, kao i sredstva za solubilizaciju i stabilizaciju sistema. Dodatne pomoćne supstance ne smeju nepovoljno uticati na funkciju sluzokože respiratornog trakta. Preparati za inhalaciju se nalaze u jednodoznim ili višedoznim pakovanjima. Kada se pune u bocama pod pritiskom, moraju odgovarati zahtevima datim u monografiji *Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom* (523).

Preparati namenjeni za primenu u obliku aerosola (disperzije čvrstih ili tečnih čestica u gasu) se, zavisno od tipa preparata, primenjuju korišćenjem jednog od sledećih pomoćnih uređaja:

- raspršivača,
- inhalatora pod pritiskom, sa dozatorom,
- inhalatora za suvi prašak

Preparati za inhalaciju se mogu podeliti u nekoliko kategorija:

- tečni preparati za inhalaciju,

- tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju),
- preparati za inhalaciju u inhalatorima pod pritiskom, sa dozatorom,
- praškovi za inhalaciju.

IZRADA

U toku razvoja preparata za inhalaciju, u formulacijama koje sadrže konzervans, mora se na odgovarajući način potvrditi efikasnost izabranog konzervansa. Pogodna metoda, sa kriterijumom za ocenu svojstava konzervansa u datoj formulaciji, je prikazan u tekstu *Efikasnost konzervisanja* (5.1.3).

Veličina aerosol čestica za inhalaciju mora da se kontroliše, budući da se značajan deo preparata deponuje u donjem delu respiratornog trakta. Za određivanje udela sitnih čestica praška, u preparatima za inhalaciju, se koristi odgovarajuća metoda aerodinamičkog određivanja (2.9.18).

Inhalatori pod pritiskom, sa dozatorom, se ispituju na curenje i na prisustvo mehaničkih onečišćenja.

ISPITIVANJA

Ujednačenost doze. Ovo ispitivanje se koristi za kontrolisanje doze koju oslobađa inhalator, odnosno doze koju prima pacijent. Međutim, u slučaju inhalatora pod pritiskom, sa dozatorom, ovo ispitivanje se odnosi na ispitivanje ujednačenosti doze koju oslobađa ventil dozatora. Sličan pristup se primenjuje i kod specijalnih kapsula i drugih doziranih oblika za inhalaciju. U svim slučajevima, jedinica doze predstavlja broj jedinica odnosno broj aktiviranja raspršivača, koji je deklarisan i obezbeđuje preporučenu dozu.

Za preparate za inhalaciju koji sadrže više od jedne lekovite supstance, ispituje se ujednačenost doze svih pojedinačnih lekovitih supstanci.

OZNAČAVANJE

Na signaturi su naznačene sledeće informacije:

- broj aktiviranja uređaja u cilju obezbeđenja preporučene doze,
- naziv dodatog konzervansa.

Tečni preparati za inhalaciju

DEFINICIJA

Razlikuju se tri vrste tečnih preparata za inhalaciju:

- preparati namenjeni za primenu u obliku pare,
- tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju),
- preparati za inhalaciju, pod pritiskom i sa dozatorom.

Tečni preparati za inhalaciju su rastvori ili disperzije.

Disperzije treba da se lako disperguju mućkanjem i da ostanu stabilne dovoljno dugo da omoguće tačno doziranje. Mogu se koristiti odgovarajući korastvarači ili solubilizatori.

Preparati namenjeni za primenu u obliku pare su rastvori, disperzije ili čvrsti preparati. Obično se dodaju u vruću vodu i inhalira nastala para.

Tečni preparati za raspršivanje

DEFINICIJA

Tečni preparati za raspršivanje (nebulizaciju) su vodeni rastvori, suspenzije ili emulzije, koji se primenom raspršivača (nebulizer), uz definisanu brzinu raspršivanja, prevode u aerosole pogodne za inhalaciju.

Koncentrovani oblici tečnih preparata za raspršivanje, moraju se pre upotrebe razblažiti propisanom tečnošću do propisane zapremine.

Mogu se koristiti odgovarajući korastvarači ili solubilizatori u cilju povećanja rastvorljivosti lekovite supstance. Vodeni rastvori moraju imati pH vrednost ne manju od 3 i ne veću od 8,5. Suspenzije i emulzije moraju da se mućkanjem lako disperguju i da ostanu stabilne dovoljno dugo da se obezbedi tačno doziranje.

Vodeni rastvori za inhalaciju, koji se nalaze u višedoznim pakovanjima, mogu da sadrže odgovarajući konzervans u odgovarajućoj koncentraciji, izuzev u slučaju kada sam preparat poseduje određena antimikrobna svojstva.

Raspršivači (nebulizeri) su uređaji pomoću kojih se tečni preparati prevode u aerosole, primenom gasova pod velikim pritiskom, ultrazvučnih vibracija ili nekim drugim metodom. Oni omogućuju inhaliranje odgovarajuće doze, pri određenoj brzini i određenoj veličini čestica, koja obezbeđuje zadržavanje leka u donjim delovima respiratornog trakta.

IZRADA

Aerodinamičko određivanje sitnih čestica tečnih preparata za raspršivanje, koji se primenom raspršivača prevode u aerosole, izvodi se prema propisanom postupku uz upotrebu odgovarajućeg (impingement) aparata (2.9.18).

Preparati za inhalaciju pod pritiskom i sa dozatorom

DEFINICIJA

Preparati za inhalaciju, pod pritiskom i sa dozatorom, su rastvori, suspenzije ili emulzije, koji se pakuju u specijalne boce pod pritiskom i sa odgovarajućim ventilom za doziranje. Pritisak u bocama se postiže korišćenjem pogodnog potisnog gasa (propelent) ili pogodne smeše tečnih potisnih gasova, koji takođe mogu imati funkciju i rastvarača. Mogu se dodati i odgovarajući korastvarači ili solubilizatori.

ISPITIVANJA

Ujednačenost doze. Boce, u kojima se nalaze preparati, se obično tokom primene drže u obrnutom položaju. Za boce koje se tokom primene drže u uspravnom položaju, primenjuje se ekvivalentni test, pri čemu se koriste metoda ko-

jima se obezbeđuje sakupljanje kompletne doze na izlazu iz ventila.

a. *Ujednačenost oslobođene doze.* Ovo ispitivanje se izvodi ukoliko je deklarirana doza koju pacijent dobija posle aktiviranja raspršivača. Za ovo ispitivanje se koristi aparat kojim se obezbeđuje sakupljanje kompletne doze na izlazu iz inhalatora nakon aktiviranja.

Koristi se sledeći aparat i postupak:

Postavi se levak za odvajanje od 500 ml u horizontalni položaj i zatvori izlaz slavine sa čepom od pamučne vate, koji je nakvašen odgovarajućim rastvaračem. Pomoću odgovarajuće pumpe podesi se protok vazduha kroz levak na 30 l/min. Zatvori se slavina i poprska unutrašnjost levka sa rastvaračem.

Mućka se inhalator u toku 5 s i ispusti sadržaj jednom u prazno. Sačeka se najmanje 5 s, dodatno mućka 5 s i ponovo ispusti sadržaj u prazno. Postupak pražnjenja se ponavlja još tri puta. Otvori se slavina i, nakon 2 s, isprazni inhalator (koji je postavljen u obrnuti položaj) direktno u levak, pritiskom na ventil u trajanju od 1 s. Mućka se inhalator u toku 5 s i ponovi postupak sve dok se određenim brojem aktiviranja ventila ne obezbedi količina koja odgovara jedinici doze. Zatvori se slavina i sakupi ukupan sadržaj u levku, ponavljajući postupak uzastopnih ispiranja levka. Odredi se sadržaj lekovite supstance u ukupnoj količini svih težnosti za ispiranje.

Ponovi se postupak na sledećih devet pakovanja.

Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, preparat zadovoljava navedeno ispitivanje ukoliko se devet rezultata (od deset) nalaze u rasponu od 75% do 125% od prosečne vrednosti i svi rezultati se nalaze u rasponu od 65% do 135%. Ukoliko se dve ili tri vrednosti nalaze van opsega od 75% do 125%, ponovi se ispitivanje na sledećih dvadeset boca. Najviše tri od trideset vrednosti mogu se nalaziti van opsega od 75% do 125%, a nijedna vrednost ne sme biti izvan opsega 65% do 135%.

b. *Ujednačenost doze koja se oslobađa iz dozatora.* Ovo ispitivanje se izvodi ukoliko je deklarirana doza koja se oslobađa direktno iz dozatora (to je doza koja se oslobađa kada raspršivač nije priključen).

Koristi se sledeći aparat i postupak:

Uzme se jedno pakovanje. Odvoji se boca pod pritiskom od raspršivača, i primenom odgovarajućeg rastvarača uklone se sve nalepnice i oznake koje mogu biti prisutne na boci. Osuši se boca, ponovo spoji sa raspršivačem i mućka 5 s. Ispusti se jednom sadržaj u prazno, sačeka najmanje 5 s, mućka u toku 5 s i ponovo ispusti sadržaj u prazno. Ponovi se još tri puta. Odvoji se boca od raspršivača, očisti osnova ventila (spolja i unutra) i metalni prsten ventila (ispiranjem pomoću pogodnog rastvarača). Osuši se kompletan sklop ventila.

Postavi se odgovarajući držač od inertnog materijala u mali sud pogodan za mućkanje (pogodan je držač sa tri kraka i centralnim konusnim otvorom okrenutim na dole). U posudu se sipa određena količina odgovarajućeg rastvarača koja obezbeđuje pražnjenje inhalatora (kada se boca postavi na držač) najmanje 25 mm ispod površine.

Mučka se boca pod pritiskom u toku 5 s i postavi u obrnutom položaju u navedeni sud sa držačem. Isprazni se inhalator kroz centralni otvor držača, držeći bocu u vertikalnom položaju ispod površine rastvarača. Ponovi se postupak sve dok se određenim brojem aktiviranja ventila ne obezbedi odgovarajuća količina jednaka jednoj dozi. Odvoji se boca, pogodnim rastvaračem ispere unutrašnjost osnove ventila (i sve spoljašnje površi) i odredi sadržaj lekovite supstance u ukupnoj količini upotrebljenog rastvarača i tečnosti za ispiranje.

Ponovi se postupak na sledećih devet pakovanja.

Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, preparat zadovoljava zahteve ispitivanja ukoliko se devet rezultata (od deset) nalaze u rasponu od 75% do 125% od prosečne vrednosti i svi rezultati se nalaze u rasponu od 65% do 135%. Ukoliko se dve ili tri vrednosti nalaze van opsega od 75% do 125%, ponovi se ispitivanje na dodatnih dvadeset pakovanja. Najviše tri od trideset vrednosti mogu se nalaziti van opsega od 75% do 125%, a nijedna vrednost ne sme biti izvan opsega 65% do 135%.

Aerodinamičko određivanje sitnih čestica (2.9.18). Ovo ispitivanje se izvodi prema propisanom postupku uz upotrebu odgovarajućeg (impingement) aparata.

Broj oslobođenih doza po pakovanju. Uzme se jedno pakovanje i ispusti kompletan sadržaj u prazno, uz aktiviranje ventila u intervalima ne manjim od 5 s. Ukupan broj tako ispražnjenih doza iz boce pod pritiskom mora biti najmanje jednak broju koji je deklarisan na signaturi.

Praškovi za inhalaciju

DEFINICIJA

Praškovi za inhalaciju su zastupljeni kao praškovi za jednokratnu primenu, praškovi za višekratnu primenu ili praškovi koji se dobijaju iz kompaktnih čvrstih oblika. U cilju pogodnije primene, lekovite supstance se mogu kombinovati sa odgovarajućim nosačem. Uopšteno se primenjuju putem inhalatora za suvi prašak. U slučaju praškova za jednokratnu primenu, u sam inhalator se prethodno postavlja prašak u kapsuli ili drugom pogodnom farmaceutskom obliku. Kod praškova za višekratnu primenu, dozu određuje merna jedinica u inhalatoru (dozator), ili se koristi sistem prethodno podeljenih praškova.

ISPITIVANJE

Ujednačenost doze

a. *Ujednačenost oslobođene doze (delivered dose).* Ovo ispitivanje se izvodi kod praškova za jednokratnu primenu kod kojih je deklarisan doza koju pacijent dobija posle aktiviranja raspršivača, kao i kod praškova za višekratnu primenu. Koristi se aparat koji je u mogućnosti da kvantitativno zadržava dozu koju oslobađa inhalator.

Odgovarajući aparat je prikazan na slici 671.-1, a može se primeniti sledeći postupak.

Pripremi se inhalator za upotrebu i isprazni sadržaj u prazno korišćenjem pogodne pumpe. Ponovi se ovaj postupak na

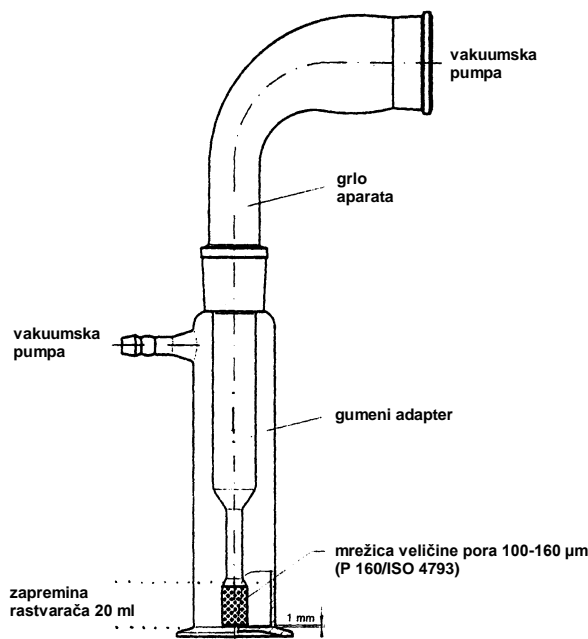
sledeće četiri doze. Pripremi se inhalator za upotrebu i poveže na aparat pomoću adaptera koji obezbeđuje dobro zaptivanje. Uključi se pumpa i propusti 3 l vazduha kroz inhalator odgovarajućom brzinom protoka vazduha, na primer 60 l/min. Ponavlja se postupak sve dok se ukupnim brojem pražnjenja ne obezbedi uzorak koji predstavlja jedinicu doze. Rasklopi se aparat, isperu sve unutrašnje površine i odredi sadržaj lekovite supstance u ukupnim ispircima.

Ponovi se postupak na sledećih devet inhalatora.

Preparat zadovoljava zahteve ispitivanja ukoliko najviše jedna od deset vrednosti odstupa od prosečne vrednosti više od 35%, a nijedna vrednost ne odstupa više od 50%. Ukoliko dve ili tri vrednosti odstupaju više od 35%, a nijedna ne odstupa više od 50%, ponovi se ispitivanje na sledećih dvadeset inhalatora. Preparat zadovoljava ispitivanje ukoliko najviše tri od trideset vrednosti odstupa više od 35% a nijedna vrednost ne odstupa više od 50%.

b. *Ujednačenost podeljenih doza.* Ukoliko je deklarisan podeljena doza u obliku kapsula, blistera i sl., preparat mora odgovarati zahtevima testa B koji se odnose na *Ujednačenost sadržaja jednodoznih preparata (2.9.6).*

Aerodinamičko određivanje sitnih čestica (2.9.18). Ovo ispitivanje se izvodi prema propisanom postupku uz upotrebu odgovarajućeg (impingement) aparata.



Slika 671.-1

Broj oslobođenih doza po višedoznom kontejneru. Isprazne se, odgovarajućom brzinom, sve doze iz inhalatora i zabeleži se ukupan broj pražnjenja. Ukupan broj ispražnjenih doza ne sme biti manji od deklarisanog broja.

PREPARATI ZA IRIGACIJU

REKTALNI PREPARATI

Preparationes ad irrigationem

Rectalia

DEFINICIJA

Preparati za irigaciju su sterilni, vodeni rastvori velike zapremine koji se koriste za ispiranje (irigaciju) telesnih šupljina, rana ili drugih površina, na primer, u toku hirurških operacija.

Preparati za irigaciju su rastvori koji se izrađuju rastvaranjem jedne ili više lekovitih supstanci u *Vodi za injekcije (169)* ili su to preparati koji sadrže samo *Vodu za injekcije (169)*. Ako sadrže samo vodu za injekcije, označavaju se kao voda za irigaciju. Rastvori za irigaciju su uglavnom izotonični u odnosu na krv.

Preparati za irigaciju moraju da budu bistri i bez mehaničkih onečišćenja.

Izdaju se u jednodoznim pakovanjima. Kontejneri i zatvarači moraju da odgovaraju zahtevima za kontejnere za parenteralnu primenu (3.2.1 i 3.2.2), međutim na kontejnera za irigaciju se ne može montirati oprema za intravensku aplikaciju i samim tim se sprečava da se primenjuju na taj način.

IZRADA

Preparati za irigaciju se izrađuju sa takvim materijalima i primenom takvih metoda da se obezbedi da budu sterilni, da se spreči pojava kontaminanata i rast mikroorganizama, u skladu sa poglavljem *Metode izrade sterilnih preparata (5.1.1)*.

ISPITIVANJA

Sterilnost. (2.6.1) Preparati za irigaciju moraju da budu sterilni.

Bakterijski endotoksini (2.6.14). Najviše 0,5 i.j./ml endotoksina.

Pirogeni. (2.6.8) Preparati kod kojih nije moguće da se primeni validirani test na bakterijske endotoksine, moraju da se ispituju na pirogene i da budu u skladu sa zahtevima testa. Ako nije drugačije propisano i odobreno, injicira se 10 ml preparata po kilogramu mase zeca.

OZNAČAVANJE

Na signaturi se navodi:

- da preparat nije namenjen za injiciranje.
- da se preparat primenjuje samo jednom i da neutrošena količina mora da se baci.

DEFINICIJA

Rektalni preparati su namenjeni za rektalnu aplikaciju sa ciljem da se postigne sistemsko ili lokalno delovanje, ili u dijagnostičke svrhe.

Kada je primenljivo, ambalaža za preparate za rektalnu primenu treba da ispunjava zahteve navedene u poglavlju *Materijali za izradu ambalaže (3.1 i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2 i potpoglavlja)*.

Vrste rektalnih preparata su:

- supozitorije,
- kapsule za rektalnu primenu,
- rastvori i suspenzije za rektalnu primenu,
- praškovi i tablete iz kojih se izrađuju rastvori i suspenzije za rektalnu primenu,
- polučvrsti preparati (masti, gelovi),
- rektalne pene,
- rektalni tamponi.

IZRADA

Pri razvoju preparata za rektalnu primenu, ukoliko u sastav formulacije ulazi konzervans, efikasnost upotrebljenog konzervansa mora biti potvrđena od strane ovlašćenog lica. Metoda ispitivanja, kao i kriterijumi za ocenu osobina konzervanasa, navedeni su u tekstu *Efikasnost konzervisanja (5.1.3)*.

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji preparata za rektalnu primenu, moraju da se preduzmu mere da se obezbedi mikrobiološka čistoća, u skladu sa preporukama navedenim u tekstu *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

Veličina čestica u polučvrstim ili tečnim preparatima za rektalnu primenu tipa suspenzija mora da bude odgovarajuća, u zavisnosti od namene preparata, i kontrolisana.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, čvrsti dozirani rektalni preparati, čija je deklarirana količina lekovite supstance manja od 2 mg ili čini manje od 2% ukupne mase, treba da odgovaraju zahtevima A (tablete), odnosno B (supozitorije, rektalne kapsule) pri ispitivanju sadržaja doziranih preparata. Ako preparat sadrži više od jednog lekovitog sastojka, ispitivanje se odnosi samo na sastojak koji odgovara gore navedenim uslovima.

Variranje mase (2.9.5). Čvrsti dozirani preparati moraju da zadovolje opšti zahtev za ispitivanje variranja mase. Ako je predviđeno ispitivanje sadržaja svih lekovitih supstanci u preparatu, variranje mase se ne izvodi.

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oblika (dissolution). Farmakopeja može da zahteva ispitivanje kojim će se dokazati adekvatno oslobađanje lekovite supstance (ili supstanci) iz čvrstih doziranih preparata, kao što je ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz supozitorija i mekih želatinskih kapsula za rektalnu primenu (2.9.3). Kada je propisano ispitivanje brzine rastvaranja, ispitivanje na raspadljivost supozitorija i rektalnih kapsula se ne izvodi.

OZNAČAVANJE

Ako se u rektalnom preparatu nalazi konzervans, na signalu mora biti navedeno njegovo ime.

Supozitorije

DEFINICIJA

Supozitorije su čvrsti, jednodozni preparati. Oblik, veličina i konzistencija supozitorija moraju da budu pogodni za rektalnu primenu.

Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci koje su dispergovane (suspendovane) ili rastvorene u jednostavnoj ili složenoj podlozi. Podloga može da bude rastvorna u vodi, ili da može da se meša sa vodom ili se topi na telesnoj temperaturi. Ukoliko je potrebno, mogu se dodati i druge pomoćne materije kao što su adsorbensi, površinski aktivne materije, lubrikansi, konzervansi i zakonski dozvoljene boje.

IZRADA

Supozitorije se izrađuju komprimovanjem ili izlivanjem u kalupe. Ako je potrebno, lekovita supstanca (supstance) se prethodno usitni i proseje kroz odgovarajuće sito. Kada se izrađuju izlivanjem, masa u kojoj se nalazi lekovita supstanca (supstance) i koja je prethodno otopljena zagrevanjem, izliva se u pogodne kalupe. Pri hlađenju supozitorije u kalupima očvršćavaju. Kao osnovne mase za izradu supozitorija koriste se različite materije kao što su čvrste masti, makrogoli, kakaovo maslo, različite smeše koje sadrže kombinaciju želatine, vode i glicerola.

Posebno se na pogodan način ispituje oslobađanje aktivne supstance (supstanci) iz supozitorija sa modifikovanim oslobađanjem ili iz supozitorija koje treba da deluju lokalno, ali produženo.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Ispitivanje se vrši prema propisu za ispitivanje raspadljivosti supozitorija i vagitorija (2.9.2). Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, supozitorije koje sadrže masne podloge treba da se raspadnu za 30 min, a supozitorije koje sadrže u vodi rastvorne podloge za 60 min.

ČUVANJE

Supozitorije se čuvaju u dobro zatvorenim posudama.

Rektalne kapsule

DEFINICIJA

Rektalne kapsule su čvrsti, dozirani preparati, u osnovi slični mekim želatinskim kapsulama, opisanim u monografiji *Kapsule*, osim što mogu da budu prevučene slojem lubrikansa (radi lakše aplikacije). Glatke su površine i izduženog oblika.

IZRADA

Na pogodan način ispituje se oslobađanje lekovite supstance (supstanci) iz rektalnih kapsula sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance ili sa produženim lokalnim delovanjem.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Ispituju se na raspadljivost kao i ostali rektalni i vaginalni preparati (2.9.2). Moraju se pri ispitivanju raspasti za 30 min, ukoliko nije drugačije propisano. Rektalne kapsule sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance ili sa produženim lokalnim delovanjem ne ispituju se na raspadljivost.

Rastvori i suspenzije za rektalnu primenu

DEFINICIJA

Rektalni rastvori i suspenzije (enemata, klizme) su tečni lekoviti preparati namenjeni za rektalnu aplikaciju sa ciljem da se proizvede sistemski ili lokalni efekat.

To su jednodozni preparati koji sadrže jednu ili više rastvorenih ili dispergovanih lekovitih supstanci i to u vodi, glicerolu ili makrogolu. Suspenzije smeju da imaju talog, ali pod uslovom da se on lako redisperguje, a suspenzija ostane stabilna dovoljno dugo da se može aplikovati.

Rektalni rastvori i suspenzije mogu da sadrže i pomoćne materije kao što su materije za podešavanje viskoziteta, za podešavanje pH vrednosti, solubilizatori i stabilizatore. Ove supstance ne smeju da ometaju delovanje lekovite supstance, niti da u upotrebljenim koncentracijama izazivaju lokalnu iritaciju.

Rektalni rastvori ili suspenzije se izdaju u posudama čiji je volumen od 2.5 do 2000 ml, specijalno oblikovane za primenu u rektum, ili uz dodatak pogodnog aplikatora.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno rektalne suspenzije moraju da odgovaraju zahtevima ispitivanja sadržaja doziranih preparata testa B. Ispitivanje se izvodi tako da se iz svake posude isprazni sadržaj, i pojedinačno odredi sadržaj lekovite supstance.

Variranje mase. Rastvori za rektalnu primenu moraju odgovarati sledećem ispitivanju: Odmeri se pojedinačno do

bro ispražnjen sadržaj 20 posuda sa rastvorom, i izračuna prosečna masa. Ako se radi o posudama koje ne sadrže više od 100 g preparata, samo dve vrednosti masa smeju odstupati više od 10% od prosečne mase, a ni jedna ne sme odstupati više od 20%. Kod posuda u kojima se nalazi više od 100 g, samo dve pojedinačne mase smeju odstupati više od 5%, a ni jedna više od 10% u odnosu na prosečnu masu.

Praškovi i tablete za izradu rastvora i suspenzija za rektalnu upotrebu

DEFINICIJA

Praškovi i tablete namenjeni za izradu rastvora i suspenzija su jednodozni preparati koji se rastvaraju ili suspenduju u vodi neposredno pre aplikacije. Mogu da sadrže pomoćne materije koje olakšavaju rastvaranje ili dispergovanje, ili sprečavaju slepljivanje čestica u suspenzijama.

Kada se rastvori ili suspenduju, moraju da odgovaraju zahtevima za rektalne rastvori i suspenzije.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Tablete za izradu rastvora ili suspenzija za rektalnu primenu moraju da se raspadnu u vodi na 15 do 25 °C za 3 min pri ispitivanju raspadljivosti tableta i kapsula (2.9.1), pri čemu se koristi voda R na 15 °C do 25 °C.

OZNAČAVANJE

Na signaturi ovih preparata mora da stoji način pripreme rektalnog rastvora ili suspenzije, kao i uslovi čuvanja i rok trajanja rekonstituisanog rastvora ili suspenzije.

Polučvrsti preparati za rektalnu primenu

DEFINICIJA

Polučvrsti preparati za rektalnu primenu su masti, kremovi i gelovi. Ovi preparati mogu da budu upakovani u ambalažu sa pogodnim aplikatorom za istiskivanje jedne doze.

Polučvrsti preparati moraju da odgovaraju zahtevima navedenim u monografiji *Polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu*.

Pene za rektalnu upotrebu

DEFINICIJA

Rektalne pene, moraju da odgovaraju zahtevima za *Lekovite pene*

Tamponi za rektalnu upotrebu

DEFINICIJA

Rektalni tamponi su čvrsti, jednodozni preparati, namenjeni za kratkotrajno uvlačenje u donji deo rektuma.

Rektalni tamponi moraju da odgovaraju zahtevima za *Lekovite tampone*

LEKOVITI TAMPONI

Tamponae medicatae

Osim zahteva navedenih u ovoj opštoj monografiji, dodatni zahtevi nalaze se u drugim monografijama kao što su Rektalni preparati, Vaginalni preparati i Preparati za uši.

DEFINICIJA

Lekoviti tamponi su jednodozni čvrsti preparati namenjeni za kratkotrajno uvlačenje u telesne šupljine. Sastoje se od pogodnog materijala ko što je celuloza, kolagen ili silikon. Ovi materijali impregnirani su sa jednom ili više lekovitih supstanci.

IZRADA

U toku proizvodnje, pakovanja, čuvanja i distribucije ovih preparata mora se na pogodan način obezbediti mikrobiološka čistoća, u skladu sa preporukama koje su navedene u odeljku *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

OZNAČAVANJE

Na signaturi mora da se nalazi količina lekovite supstance po jednom tamponu.

VAGINALNI PREPARATI

Vaginalia

DEFINICIJA

Vaginalni preparati su tečni, polučvrsti ili čvrsti preparati, namenjeni za aplikaciju u vaginu sa ciljem da se proizvede lokalni efekat. Sadrže jednu ili više lekovitih supstanci.

Kada je primenljivo, ambalaža za vaginalne preparate treba da odgovara zahtevima navedenim u odeljku *Materijali za izradu ambalaže (3.1 i potpoglavlja)* i *Kontejneri (3.2 i potpoglavlja)*.

Vrste vaginalnih preparata su:

- izliveno vagitorije (pesari),
- vaginalne tablete,
- vaginalne kapsule,
- vaginalne pene,
- vaginalni tamponi.

IZRADA

Pri proizvodnji, pakovanju, čuvanju i distribuciji ovih preparata mora se na pogodan način obezbediti mikrobiološka čistoća, u skladu sa preporukama koje se navode u poglavlju *Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata (5.1.4)*.

ISPITIVANJA

Ujednačenost sadržaja lekovite supstance (2.9.6). Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, čvrsti jednodozni preparati koji sadrže manje od 2 mg aktivne supstance ili aktivna supstanca čini manje od 2% ukupne mase, moraju odgovarati zahtevima pod A (vaginalne tablete), odnosno pod B (izliveni pesari, vaginalne kapsule), pri ispitivanju ujednačenosti sadržaja lekovite supstance jednodoznih preparata. Ukoliko preparat sadrži više od jedne lekovite supstance, ispitivanje se vrši samo sa onom supstancom koja ispunjava gornje uslove.

Variranje mase (2.9.5). Jednodozni preparati moraju da ispunjavaju zahteve za variranje mase jednodoznih preparata. Ako se propisuje ispitivanje ujednačenosti sadržaja za sve lekovite supstance u preparatu, variranje mase se ne ispituje.

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz oblika. Može da bude propisano da se ispita da li se lekovita supstanca (supstance) oslobađa iz preparata na odgovarajući način, kao što je opisano u *Ispitivanju brzine rastvaranja lekovite supstance iz čvrstih lekovitih preparata (2.9.3)*. Kada je propisano ispitivanje brzine rastvaranja, ne vrši se ispitivanje raspadljivosti.

Vagitorije (izliveni pesari)

DEFINICIJA

Vagitorije (pesari) su čvrsti, dozirani preparati, različitog, najčešće ovalnog oblika, takve veličine i konzistencije da su pogodni za vaginalnu primenu. Osim što je oblik drugačiji, u potpunosti odgovaraju definiciji za izliveno supozitorije u monografiji *Rektalni preparati*.

Vagitorije se izrađuju na isti način i sa istim pomoćnim materijama kao što je navedeno za izliveno supozitorije u monografiji *Rektalni preparati*. Lekovita supstanca (supstance) disperguje se ili rastvori u jednokomponentnoj ili složenoj podlozi (osnovnoj masi), koja može da bude rastvorna u vodi, nerastvorana, ili se topi na telesnoj temperaturi, ili može da se meša sa vodom.

Preparati za vaginalnu primenu koji odgovaraju definiciji za izliveno vagitorije mogu da se izrađuju i metodom kompresije. Moraju da ispunjavaju zahteve za izliveno vagitorije.

IZRADA

Prilikom izrade izlivenih vagitorija sa modifikovanim ili produženim lokalnim delovanjem, mora se pogodnim ispitivanjem demonstrirati da se lekovita supstanca oslobađa iz preparata na odgovarajući način.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Ispituju se na raspadljivost prema propisu za *Raspadljivost supozitorija i vagitorija (2.9.2)*. Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, zahteva se da se vagitorije moraju da raspadnu za 60 min. Vagitorije sa modifikovanim ili produženim lokalnim oslobađanjem se ne ispituju na raspadljivost.

ČUVANJE

Vagitorije se čuvaju u dobro zatvorenoj ambalaži.

Vaginalne tablete

DEFINICIJA

Vaginalne tablete su čvrsti dozirani preparati koji odgovaraju definiciji za neobložene ili film tablete, datoj u monografiji *Tablete*.

IZRADA

Ako su vaginalne tablete sa modifikovanim oslobađanjem ili sa produženim lokalnim delovanjem, može biti propisano ispitivanje oslobađanja lekovite supstance iz tableta.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Vaginalne tablete treba da se raspadnu za 30 min, ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, pri *Ispitivanju raspadljivosti supozitorija i vagitorija (2.9.2)*, specijalnim postupkom za vaginalne tablete.

Vaginalne kapsule

DEFINICIJA

Vaginalne kapsule su čvrsti, dozirani preparati, slični mekim želatinskim kapsulama, od kojih se razlikuju samo po obliku i veličini. Oblik može biti različit, najčešće ovalan. Kapsule treba da budu glatke i jednolike površine.

IZRADA

Ako su vaginalne kapsule sa modifikovanim ili produženim lokalnim delovanjem, može da bude propisano ispitivanje oslobađanja lekovite supstance iz kapsula.

ISPITIVANJA

Raspadljivost. Ispituju se prema propisu za *Raspadljivost supozitorija i vagitorija (2.9.2)*. Ukoliko nije drugačije propisano i odobreno, moraju da se raspadnu za 30 min. Vaginalne kapsule koje imaju modifikovano ili produženo lokalno delovanje lekovite supstance se ne ispituju na raspadljivost.

Pene za vaginalnu primenu

DEFINICIJA

Pene za vaginalnu primenu moraju da odgovaraju zahtevima za pene navedenim u monografiji *Lekovite pene*.

Tamponi za vaginalnu primenu

Moraju da odgovaraju zahtevima navedenim u monografiji
Lekoviti tamponi.

DEFINICIJA

Vaginalni tamponi su čvrsti, jednodozni preparati namenjeni za uvlačenje u vaginu u ograničenom vremenskom trajanju.

EKSTRAKTI

Extracta

DEFINICIJA

Ekstrakti su čvrsti, tečni ili polučvrsti (meki) koncentrovani preparati, koji se obično dobijaju iz osušenih biljnih ili životinjskih droga. Za izradu nekih preparata, droga za ekstrakciju se mora prethodno tretirati u cilju inaktivacije enzima, usitnjavanja ili odmaščivanja. Ekstrakti se izrađuju postupkom maceracije ili perkolacije ili nekim drugim prikladnim i validiranim postupkom, pri čemu se kao rastvarač za ekstrakciju koristi etanol ili drugi pogodan rastvarač. Posle ekstrakcije se, ako je potrebno, otklanjaju balastne materije.

IZRADA

Izrada postupkom perkolacije. Materijal koji će se ekstrahovati, se po potrebi usitnjava na određen stepen usitjenosti. Usitnjena droga se dobro izmeša sa propisanom količinom rastvarača za ekstrakciju i ostavi da stoji određeno vreme. Smeša se prenese u perkolator i pusti da perkolat polako ističe, vodeći računa da je materijal koji se ekstrahuje prekriven rastvaračem za ekstrakciju za svo vreme trajanja procesa. Ostatak iz perkolatora se može ispresovati i sjediniti sa perkolatom.

Izrada postupkom maceracije. Ukoliko drugačije nije propisano, materijal koji će se ekstrahovati se usitni na odgovarajući stepen usitjenosti. Dobro se izmeša sa rastvaračem za ekstrakciju i smeša ostavi da stoji propisano vreme u zatvorenoj posudi. Ostatak se odvaja od ekstrahovane tečnosti i, ako je potrebno, ispresuje. Ako se droga presuje, dobijena tečnost se sjedini sa ekstrahovanom tečnošću dobijenom maceracijom.

Koncentrovanje preparata do odgovarajuće konzistencije se vrši na pogodan način, načelno pod sniženim pritiskom i pri temperaturi na kojoj je degradacija komponenata u sastavu ekstrakta svedena na minimum. Ostatak rastvarača u gotovom ekstraktu ne sme da bude iznad dozvoljenih granica.

Standardizovani ekstrakti se podešavaju na tačno određen sadržaj jedne komponente ili na sadržaje više komponenti, pri čemu se koristi neka inertna supstanca, ili isti ekstrakt kao i onaj koji se standardizuje, ali različite koncentracije.

Tečni ekstrakti

DEFINICIJA

Tečni ekstrakti su tečni preparati kod kojih 1 deo mase ili 1 jedna zapremina preparata odgovaraju jednom delu droge upotrebljene za ekstrakciju. Tečni ekstrakti moraju da odgovaraju zahtevima Farmakopeje u pogledu sadržaja komponenata, rastvarača ili procenta suvog ostatka.

Izrađuju se metodama ekstrakcije (gore opisanim) isključivo sa etanolom različite koncentracije ili sa vodom, ili

rastvaranjem mekih ili suvih ekstrakata u jednom od ovih rastvarača, i po potrebi se filtriraju. Bez obzira na postupak izrade, tečni ekstrakti moraju imati definisan sadržaj. Ukoliko se pojavi slab talog, ekstrakt se smatra prihvatljivim sve dok se sastav značajno ne promeni.

Tečni ekstrakti mogu da sadrže pogodan konzervans.

ISPITIVANJA

Relativna gustina (2.2.5). Kada je propisano, mora odgovarati dozvoljenim granicama propisanim u monografiji tečnog ekstrakta.

Sadržaj etanola (2.9.10). U tečnim alkoholnim ekstraktima, ispituje se sadržaj etanola. Procenat etanola mora odgovarati propisanom sadržaju.

Metanol i 2-propanol (2.2.11). Alkoholni ekstrakti ne smeju da sadrže više od 0,5% V/V metanola, i ne više od 0,05% V/V 2-propanola, ukoliko nije drugačije propisano.

Suvi ostatak. Kada je to propisano, tečni ekstrakt mora odgovarati suvom ostatku propisanom u monografiji ekstrakta. U posudu sa ravnim dnom, prečnika oko 50 mm i visine 30 mm, brzo se unese 2,00 g ili 2,0 ml ekstrakta koji se ispituje. Uparava se do suva na vodenom kupatilu i zatim suši 3 h u sušnici na 100 °C do 105 °C. Ostavi se da se ohladi u eksikatoru iznad fosfor(V)-pentoksida R i izmeri. Izračuna se i rezultat izrazi kao maseni procenat ili u g/l.

ČUVANJE

Čuvaju se u dobro zatvorenim posudama, zaštićeno od svetlosti.

OZNAČAVANJE

Na signaturi preparata treba da stoji:

- biljna ili životinjska droga koja je korišćena
- ako je korišćena sveža droga, to treba da bude naznačeno
- kada je propisano, sadržaj etanola u% (V/V) u gotovom preparatu
- ime rastvarača i koncentracija etanola u rastvaraču za ekstrakciju
- sadržaj aktivne komponente i /ili odnos droge prema gotovom tečnom ekstraktu
- ime i koncentracija upotrebljenog konzervansa

Meki (žitki, polučvrsti) ekstrakti

DEFINICIJA

Meki ekstrakti imaju intermedijarnu konzistenciju, između tečnih i suvih ekstrakata. Dobijaju se delimičnim isparavanjem rastvarača koji je korišćen za ekstrakciju. Za izradu se koriste samo etanol različitih koncentracija ili voda. Suvi ostatak kod mekih ekstrakata ne treba da bude manji od 70%. Mogu da sadrže pogodan konzervans.

ISPITIVANJA

Suvi ostatak. Kada je propisano, meki ekstrakti treba da odgovaraju granicama za suvi ostatak, dozvoljenim u monografiji. U posudu sa ravnim dnom prečnika oko 50 mm i visine oko 30 mm, brzo se prenese 2,0 g ekstrakta koji se ispituje. Uparava se do suva na vodenom kupatilu i suši 3 h u sušnici na 100 °C do 105 °C. Ostavi se da se ohladi u eksikatoru iznad *fosfor(V)-oksida R* i izmeri. Izračuna se i rezultat izrazi u masenim procentima.

ČUVANJE

U dobro zatvorenim posudama, zaštićeno od svetlosti.

OZNAČAVANJE

Na signaturi treba da stoji:

- biljna ili životinjska droga koja je korišćena
- ako je korišćena sveža droga, to treba da bude naznačeno
- ime i koncentracija etanola V/V u rastvaraču korišćenom za ekstrakciju
- sadržaj aktivne komponente i /ili odnos droge prema gotovom mekom ekstraktu
- ime i koncentracija upotrebljenog konzervansa

Suvi ekstrakti

DEFINICIJA

Suvi ekstrakti su čvrsti preparati koji se dobijaju uparavanjem rastvarača koji je korišćen za ekstrakciju. Suvi ostatak kod suvih ekstrakta ne sme da bude manji od 95%.

Standardizovani suvi ekstrakti treba da imaju tačno određen sadržaj koji se podešava dodatkom inertne materije ili koncentrovanijim suvim ekstraktom iste droge.

Kada je propisano, u monografiji suvog ekstrakta su navedene i dozvoljene granice sadržaja rastvarača koji je korišćen za ekstrakciju.

ISPITIVANJA

Suvi ostatak (2.2.32). Kada je propisano, suvi ostatak mora da bude u skladu sa dozvoljenim granicama u monografiji. U plitku posudu, prečnika oko 50 mm, visine oko 30 mm, brzo se odmeri i prenese 0,5 g fino usitnjenog ekstrakta koji se ispituje. Suši se 3 h u sušnici na 100 °C do 105 °C. Ostavi se da se ohladi u eksikatoru uznađ *fosfor(V)-oksida R* i izmeri. Izračuna se, i rezultat izrazi kao maseni procenat.

ČUVANJE

Čuvaju se u hermetički zatvorenoj posudi, zaštićeno od svetlosti.

OZNAČAVANJE

Na signaturi treba da stoji:

- vrsta i količina inertnih materija, ako su korišćene,
- biljna ili životinjska droga koja je korišćena,
- ako je korišćena sveža droga, to treba da bude naznačeno,
- ime i koncentracija etanola V/V u rastvaraču korišćenom za ekstrakciju,
- sadržaj aktivne komponente i /ili odnos droge prema gotovom suvom ekstraktu.