

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

Stabilitní studie léčivých přípravků I



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Základní definice použitých termínů

- **Stabilitou** se rozumí vlastnost léčivé látky nebo léčivého přípravku zachovat si v přípustných mezích, po určitou dobu a za určitých podmínek skladování stejné jakostní znaky.
- **Stabilitní studie** je soubor testů, které sledují stabilitu léčivé látky nebo léčivého přípravku za definovaných podmínek.
- **Šarže** je množství výrobku vyrobené nebo připravené najednou v jednom výrobním cyklu (postupu). Základním znakem šarže je její stejnorodost.
- **Doba použitelnosti** je doba, po kterou je léčivý přípravek stabilní a má požadovanou jakost a účinnost.
- **Re-testovací doba** je doba, po kterou léčivá látka uchovávaná za předepsaných podmínek vyhovuje specifikaci. Po uplynutí této doby je možné použít léčivou látku pro výrobu léčivého přípravku, musí však být před tím analyzována na shodu se specifikací a musí být použita okamžitě.

Základní definice použitých termínů

- **Doba exspirace** je datum ukončení doby použitelnosti. Použití produktu po uplynutí tohoto data může mít za následek nižší obsah léčivé látky v jedné dávce dané lékové formy než je uvedeno na obalu. Může být ovlivněna i biologická dostupnost, v určitých případech může být ohroženo zdraví pacienta (např. vznik toxických rozkladných látek).
- **Klimatické podmínky** jsou soubor klimatických vlivů působících na léčivý přípravek (např. teplota, vlhkost vzduchu, záření).
- **Stabilitu indikující metodologie** jsou kvantitativní analytické metody založené na charakteristických chemických, fyzikálních a biologických vlastnostech jednotlivých léčivých látek. Tyto metody mají schopnost odlišit léčivou látku od jejích rozkladných produktů tak, že množství léčivé látky může být v kterémkoliv časovém bodě přesně změřeno.
- **Podpůrná data** jsou již publikované údaje, literární odkazy, lékopisné informace, informace z vývoje, které slouží např. k navržení doby použitelnosti nebo skladovacích podmínek.

Účel stabilitních studií

- účelem je stanovit **podmínky skladování a uchovávání, vhodný obalový materiál a dobu použitelnosti přípravku**
- sledování stability je důležité k zajištění kvalitního, bezpečného a účinného přípravku po celou dobu použitelnosti
- **podklad** pro vytvoření studie:
 - ICH předpisy (International Conference on Harmonisation – Harmonised Tripartite Guideline) - rámcové údaje pro požadavky na stabilitní testy v Evropě, USA a Japonsku
 - nařízení SÚKLu
 - organizační směrnice a standardní operační postupy (SOP) jednotlivých firem provádějících stabilitní studie, které z mezinárodních předpisů a nařízení SÚKLu vychází.

Důvody zakládání stabilitních studií

- **Léčivá látka:**

- Léčivá látka nově zaváděná do výroby
- Změna technologie výroby
- Změna vnitřního obalu
- Prodloužení doby použitelnosti
- Pravidelné monitorování léčivé látky

- **Léčivý přípravek:**

- Léčivý přípravek nově zaváděný do výroby
- Žádost o povolení klinického zkoušení
- Registrace přípravku
- Změna složení přípravku
- Změna vnitřního obalu přípravku
- Změna technologie výroby
- Prodloužení registrace přípravku
- Prodloužení doby použitelnosti

Důsledky nestability léčivých látek a léčivých přípravků

- **Snížení množství léčivé látky** – často se udává, že pokud obsah léčivé látky klesne během testů pod 95 % původního množství, má léčivý přípravek nevyhovující kvalitu.
- **Zvýšení koncentrace léčivé látky** – v některých případech může vlivem poklesu množství pomocných látek (např. odpařením rozpouštědla) dojít ke zvýšení koncentrace léčivé látky.
- **Změny biologické dostupnosti** – např. u tablet může dojít k tvrdnutí povrchu a tím i ke změnám biologické dostupnosti.
- **Změny obsahové stejnoměrnosti** – projevuje se hlavně u suspenzí důsledkem sedimentace částic.
- **Ztráta mikrobiologické nezávadnosti** – v současnosti, přestože u všech lékových forem není požadována sterilita, jsou testy mikrobiologické nezávadnosti vždy prováděny.

Důsledky nestability léčivých látek a léčivých přípravků

- **Změna vzhledu lékové formy** – nestandardní variabilita, např. při lisování laktosy a léčivé látky obsahující aminoskupinu vznik žlutých nebo hnědých skvrn - většinou beze změny účinnosti nebo biologické dostupnosti, ale může negativně ovlivnit „compliance“ pacienta.
- **Vznik toxických rozkladných produktů** - rozkladné produkty musí být náležitě identifikovány a popsány, stanoveny limity pro propuštění přípravku.
- **Ztráta integrity obalu**
- **Změny v kvalitě označení (štítek)** – označení je velmi důležitý element přípravku - informace o identitě, použití a bezpečnosti, např. průnik barvy ze štítku do léčivého přípravku.

Stabilitní studie a registrace

- součástí registrační dokumentace Protokol o stabilitě.
- **Protokol o stabilitě obsahuje :**
 - Název přípravku, výrobce
 - Množství léčivé látky a lékovou formu
 - Číslo a velikosti zkoušených šarží, datum a místo výroby
 - Složení zkoušených šarží
 - Výrobce léčivé látky
 - Popis vnitřního obalu

Stabilitní studie a registrace

- **V Protokolu o stabilitě musí být:**
 - limity pro jednotlivé zkoušky platné během doby použitelnosti (shelf-life specification)
 - popis metody, kterou se zkoušky prováděly (odkaz na metodu popsanou v jiné části dokumentace, včetně validace metody nebo přesný postup a validace metody)
 - výsledky zkoušek shrnuty přehledně do tabulek pro každou šarži. V tabulce musí být uvedeny počáteční hodnoty, výsledky získané během stabilitních zkoušek v předepsaných intervalech a limity jednotlivých zkoušek.
 - v závěru protokolu výsledky vyhodnoceny, komentovány a na jejich základě vytvořeno doporučení pro uchování, druh vnitřního obalu a dobu použitelnosti

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky

- Organoleptické hodnocení
 - vzhled, zápach, barva, chuť, čirost (u roztoků)
 - porovnání s barevnými standardy, rozpuštění lékové formy a měření zbarvení roztoků spektrofotometricky, aj.
 - chuť - druh a stupeň chuti (např. stupeň kyselosti, slanosti)
 - po skladování převážně za pokojové teploty ve stanovených časových intervalech

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky

- Fyzikální zkoušky
- parenterální roztoky - zkouška čirosti, ve které se hodnotí případná vířivá sraženina a zákal vznikající reakcí roztoku se skleněným obalem nebo uzávěrem nebo v důsledku jiných chemických změn v roztoku
- suspenze - rychlost sedimentace, objem sedimentu, disoluční profil léčivé látky a roztřepatelnost sedimentu
- polotuhé suspenzní lékové formy - konzistence, viskozita, polymorfismus
- transdermální lékové formy - uvolňování léčivé látky z přípravku

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky

- Fyzikální zkoušky
- emulzní lékové formy - změna velikosti částic, reologických vlastností
- aerodisperze - objem dávky, netěsnost obalu, vlhkost, velikost částic
- tablety - obsah vlhkosti, zkoušky mechanické odolnosti (pevnost a oděr), zkouška rozpadu, disoluce

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky

- Chemické zkoušky
- vznik rozkladných produktů po oxidaci, hydrolýze a rozkladu vlivem světla
- obsah účinné látky a vybraných pomocných látek, např. konzervačních látek
- metody chromatografické (zvláště HPLC) a spektrofotometrické

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

2. Fotostabilita

- cíl - vystavení produktu světlu nezpůsobí nepřipustné změny v jeho vlastnostech
- na jedné šarži ve stadiu vývoje přípravku
- označení fotostability na obalu podle národních požadavků (např. „uchovávat v původním obalu“)
- zdroj světla - výkon totožný s D65/ID65 emisním standardem, např. umělé denní světlo fluorescenční lampy kombinující viditelné a UV záření, xenonové nebo halogenové lampy
 - D 65 je mezinárodně schválený standard pro venkovní světlo a je definován v ISO 10977. ID65 je ekvivalent vnitřního osvětlení.

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

2. Fotostabilita

- UV lampa má vyzařovat paprsky o vlnových délkách od 320 do 400 nm s maximální energií při vlnové délce mezi 350 a 370 nm
- pro minimalizování místních teplotních změn - kontrola teploty nebo test vzorku ve tmě za stejných podmínek
- různé doby expozice
- přímo bez obalu (pokud to není možné, tak v inertních transparentních obalech), v primárním obalu a v obalu určeném pro distribuci
- umístění vzorků tak, aby byly maximálně ozářeny
- po skončení ozáření testy validovanými metodami (fyzikální nebo organoleptické změny, obsah rozkladných produktů)

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

3. Biologické a mikrobiologické zkoušky

- zkouška mikrobiologické nezávadnosti, zkouška sterility, zkouška nepřítomnosti pyrogenů, zkouška na bakteriální endotoxiny, zkouška na biologickou účinnost heparinu, neomycinu, aj.
- Zkouška mikrobiologické nezávadnosti a zkouška sterility
- bakteriální kultivace
- *Zkouška mikrobiologické nezávadnosti* -u všech lékových forem, pokud se neprovádí test sterility
- *Zkouška sterility* - u sterilních lékových forem

Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

3. Biologické a mikrobiologické zkoušky

- Zkouška nepřítomnosti pyrogenů a zkouška na bakteriální endotoxiny
- především u parenterálních přípravků
- nepřítomnost pyrogenních látek - na králících, po aplikaci přípravku do ušní žíly, rektální teplota.
- zkouška na bakteriální endotoxiny (tzv. LAL – test) - reakce lyzátu z amebocytů kraba a roztoku zkoumaného vzorku, lyzát po styku s endotoxiny koaguluje a tvoří gel, specifická citlivost na endotoxiny gramnegativních bakterií

Postupy řízení stabilitních studií

- nejdříve plán stabilitní studie (cíl, účel, rozsah zkoušek a podmínky zkoušení - vzorky, skladovací podmínky, dobu trvání, výběr stability indikujících parametrů, jejich limity, testovací metody, referenční materiál)
- rozsah zkušebních metod z vlastností léčivé látky
- metody popsané i alternativní (vhodné pro hodnocení produktu po výrobě i po změnách v průběhu testovacích podmínek, tzv. metody stability indikující)
- stabilitu indikující metody – schopny kvantitativně odlišit léčivou látku od degradačních produktů, validované

Postupy řízení stabilitních studií: Výběr šarží

- na laboratorních nebo pilotních šaržích
- do registrační dokumentace se předkládá studie na 2-3 (podle charakteru přípravku) pilotních šaržích (šarže o velikosti minimálně desetiny komerční šarže, ale ne méně než 100 000 jednotek u tuhých perorálních lékových forem).
- V případě, že se jedná o:
 - a) **stabilní léčivou látku a běžnou lékovou formu** – nejméně na 2 pilotních šaržích
 - b) **nestabilní léčivou látku nebo kritickou lékovou formu** (např. lékové formy s řízeným uvolňováním) – nejméně třech šaržích - 2 pilotních, jedna může být menší (25 000 – 50 000 jednotek)

Postupy řízení stabilitních studií: Výběr šarží

- **Léčivá látka je považována za stabilní** - vyhovuje specifikaci (obsah nesmí klesnout pod 95% původního obsahu, ...) po dobu dvou let při 25°C a 60% RH a po dobu 6 měsíců při 40°C a 75%
- **Jak se pozná labilní léčivá látka?** - po 2 týdnech skladování ve výrobním obalu při 50°C a jakékoliv RH nebo po 4 týdnech skladování při 40°C a 75% RH nebo 25°C, 60% RH bez obalu nevyhovuje své specifikaci
- Po schválení registrace je výrobce povinen založit studii z prvních tří výrobních šaržích