

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

Stabilitní studie léčivých přípravků II



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Postupy řízení stabilitních studií: Kritéria testů a specifikace

- parametry:
 - všechny, které se mohou měnit
- přípustné limity:
 - odvozeny od vlastností použitého materiálu
 - v preklinických a klinických studiích
 - přípustné limity blízké propouštěcím limitům
 - odvozeny ze všech dostupných stabilitních informací (hlavně o vlastnostech a stabilitě léčivé látky)
 - nutno zahrnout do přípustných limitů individuální a úplné horní limity pro nečistoty a degradační produkty

Postupy řízení stabilitních studií: Odebírání vzorků

- Léčivý přípravek:
 - vzorkování náhodným výběrem
 - vzorky přípravků odebírány v komerčních obalech
- Léčivá látka:
 - homogenní reprezentativní vzorek výrobní šarže se rozváží do definitivního primárního obalu podle specifikace obalového materiálu pro skladování výrobní šarže
 - Způsob uzavření obalu musí odpovídat technologickému předpisu
 - Navážka vzorku do obalu musí postačovat na jednu kompletní analýzu
 - v daném odběrovém bodě min. 2 vzorky
 - pro mikrobiologickou zkoušku a LAL test je pro daný odběrový bod samostatná navážka vzorku

Postupy řízení stabilitních studií: Podmínky skladování a frekvence testů

- délka studie a podmínky skladování - běžné zacházení s lékem (skladování jako u hotového produktu, distribuce a běžné užití)
- jiné skladovací podmínky - pokud je to oprávněné (např. uchovávání termolabilní léčivé látky za alternativních skladovacích podmínek tj. snížené teploty, která se následně stane teplotou skladovací)
- frekvence testů - dostatečná pro určení možných změn během doby použitelnosti přípravku (u rozdílných typů studií v různých intervalech, obecně v 3-měsíčních intervalech během prvního roku, v 6-měsíčních intervalech během druhého roku a dále pak jedenkrát ročně)

Postupy řízení stabilitních studií: Obaly, údaje a označení

- Obalový materiál při testech - totožný nebo simulovat obal u hotového produktu
- Rozmezí skladovací teploty může být vytvořeno podle národních nebo oblastních požadavků, na základě stabilitních studií
- Mohou být použity i specifické požadavky, obzvláště pokud přípravek netoleruje teplotu pod 0°C
- Není přípustné použití termínů jako „pokojevá teplota“ nebo „podmínky okolí“

Typy stabilitních studií

- *Podle toho, zda jsou prováděny na:*
 - léčivé látce
 - léčivém přípravku
- *Podle podmínek zátěže:*
 - stresový test
 - zrychlené testy
 - dlouhodobé testy
- *Podle časové fáze jejich provádění:*
 - předregistrační – předběžné stabilitní studie (stresové a zrychlené testy) a také řádné stabilitní studie (zrychlené a dlouhodobé testy)
 - poregistrační - dobíhají řádné stabilitní studie (dlouhodobý test, následné stabilitní zkoušky), změnové stabilitní zkoušky (zrychlené a dlouhodobé testy)

Stresové testy

- extrémní fyzikální a chemická zátěž

Stresové testy

- za účelem urychlení chemického rozkladu léčivé látky, případně antioxidantů nebo konzervačních látek nebo fyzikální změny produktu
- i pro optimalizaci stability indikujících analytických metod
- před registrací jako předběžná stabilitní studie a to obvykle na jedné šarži substance nebo produktu

Cílem testu:

- stanovit základní vlastnosti substance nebo produktu v modelových zátěžových situacích simulujících extrémní podmínky výroby, skladování, transportu a působení vnějších vlivů
- identifikovat a charakterizovat degradační produkty
- ověřit vhodnost metod pro analýzu rozkladných produktů
- navrhnout kritéria kvality výrobku
- stanovit vhodný obalový materiál
- stanovit podmínky skladování
- připravit obsah dlouhodobých stabilitních studií

Stresové testy

- U rozkladných produktů by se měly, pokud je to možné:
 - provést jejich **detekce, identifikace, izolace**
 - zjistit procesy izolace a **čištění**
 - vysvětlit **reakční kinetiku**
 - určit **fyzikální a chemické vlastnosti**
 - vytvořit **specifikaci** pro testování na jejich přítomnost
 - určit **farmakologickou aktivitu**
 - zjistit pravděpodobné **množství** jejich **výskytu** v přípravku
 - dodat **reference** z dostupných zdrojů o jejich možném biologickém účinku
- V této fázi nemusí být vypracovány validace analytických metod
- Doba trvání stresového testu **nejvýše 3 měsíce** a zkouší se po týdnech až měsících uchovávání substance nebo produktu při např. 5 °C, 50 °C nebo 75 °C

Stresové testy

- Při stresových testech se zkoumá:
 - *Vliv zvýšené teploty* - s léčivým přípravkem, s léčivou látkou a jejím roztokem. Cílem je určit teplotu, při které je látka zřetelně nestabilní, **maximálně** se testuje při **180 °C**
 - *Účinek světla* - s přípravkem, s léčivou látkou a jejím roztokem. Ozařuje se **definovaným způsobem** např. xenonovou lampou po dobu **až 48 hodin**
 - *Účinek pH* - zjišťuje se vliv pH (v rozsahu od **0,1 %** roztoku **kyseliny chlorovodíkové** až po **0,01 %** roztoku **hydroxidu sodného**) na 1% roztok léčivé látky **při 60 °C**
 - *Vliv oxidace* - zkouší se vliv **0,3 %** roztoku **peroxidu vodíku** na 1% roztok léčivé látky při teplotě **50 °C** a možnosti oxidace produktu **atmosférickým kyslíkem** při teplotě **25 °C**
 - *Kompatibilita* účinné látky a **obalu** a účinné látky s **pomocnými látkami**
 - *Vliv vlhkosti*, popřípadě další specifické zkoušky pro danou látku

Zrychlené testy

- extrémní skladovací podmínky

Zrychlené testy

- za účelem urychlení chemického rozkladu nebo fyzikální změny léčivé látky nebo léčivého přípravku

Typ studie	Podmínky skladování	Intervaly hodnocení (měsíce)	Celková délka studie	Min. délka studie při podání žádosti o registraci
zrychlená	40 °C, 75 %	0, (1, 2), 3, 6	6 měs.	6 měs.
v přechodných podmínkách	30 °C, 65 %	0, (1, 2), 3, 6, 9, 12	12 měs.	6 měs.
zrychlená s termolabilní látkou	25 °C, 60 %	0, (1, 2), 3, 6	6 měs.	6 měs.

Zrychlené testy

- k výběru vhodné **technologie**, konečného **složení** přípravku, pro stanovení **skladovacích podmínek**, k ověření stability při **krátkodobém skladování přípravku mimo navržené podmínky** (např. při přepravě)
- Jestliže jsou **výsledky dlouhodobé stabilitní studie podpořeny výsledky zrychlené nebo přechodné („intermediate“)** stabilitní studie, může být **doba reatestace léčivé látky/doba použitelnosti** konečného přípravku rozšířena nad rámec doby doložené výsledky dlouhodobé stabilitní studie. Může být akceptována extrapolace výsledků **až na dvojnásobek doložené doby, nejvýše však o 12 měsíců** více, než je doba doložená dlouhodobou stabilitní studií.
- provádí se na **3 šaržích** (pokud jde o stabilní látku tak na 2 šaržích), které mají vyhovující kvalitu a vyrábí se stejným postupem jako šarže výrobní

Zrychlené testy

- Teplota se musí udržovat v rozmezí ± 2 °C a relativní vlhkost vzduchu v rozmezí ± 5 %. Tyto limity platí u všech stabilitních studií.
- Pokud se během šestiměsíčních zrychlených testů objeví výrazná změna, mělo by se provést další testování za přechodných podmínek
 - Za výraznou změnu se považuje 5% ztráta účinnosti oproti původním hodnotám dané šarže, jakýkoliv rozkladný produkt, který překročí svůj specifický limit, zvýšení pH produktu nad stanovenou hodnotu, nevyhovění specifikaci fyzikálních vlastností a vzhledu

Dlouhodobé testy

- za doporučených podmínek skladování pro určení doby použitelnosti

Dlouhodobé testy

- přípravky se testují v originálním uzavřeném primárním obalu
- použité metody by měly zachytit předpokládané **změny během skladování**, které mohou ovlivnit kvalitu, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku
- limity zkoušek pro hodnocení stability by měly odpovídat specifikaci pro propuštění přípravku, s doplněním specifických zkoušek a limitů zohledňující vlastnosti dané léčivé látky či léčivého přípravku

Dlouhodobé testy

- Podle WHO jednotlivé země do různých **klimatických pásem** podle průměrných teplot a vlhkostí vzduchu na těchto územích - dlouhodobé stabilitní studie by se měly provádět podle takových podmínek, které odpovídají danému klimatickému pásmu:

Klimatické pásmo	Teplota	Relativní vlhkost	
I. a II. – mírné a subtropické	25 °C (30 °C)*	60 % (65 %)*	
III. – horké, suché	30°C	65 %	
IV.a - horké, vlhké			
IV.b – horké, vlhké	30°C	75 %	

- Do I. klimatického pásma patří severní Evropa, Kanada a většina Ruska, do II. klimatického pásma USA, Japonsko a jižní Evropa, do III. klimatického pásma např. Irán a Sudán a do IV. klimatického pásma např. Brazílie, Ghana a Indonésie (státy IV. pásma si samy rozhodnou, jestli patří do IV.a nebo do IV.b)

Dlouhodobé testy

- **Minimální délka** studie při podání žádosti o registraci je **6 měsíců**, resp. **12 měsíců** pokud se jedná se o nestálou účinnou látku nebo kritickou lékovou formu
- Podmínky dlouhodobé studie při testování termolabilní účinné látky:

Typ skladování	Podmínky skladování
Za chladu	$5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$
Za mrazu	$-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$

Následné stabilitní zkoušky

- dlouhodobé testování průběžně u celého výrobního sortimentu

Následné stabilitní zkoušky

- za účelem monitorování technologie výroby, sledování kvality surovin, obalového materiálu
- nejméně na jedné výrobní šarži ročně za skutečných skladovacích podmínek, poslední zkouška je většinou rok po uplynutí doby expirace.

Změnové stabilitní zkoušky

Změnové stabilitní zkoušky

- po technologické změně (změna typu II) ve výrobě, složení či vnitřním obalu výrobku:
 - a) změna výrobního procesu účinné látky: modifikace jednoho či více kroků stejné syntézy
 - b) změna výrobního procesu účinné látky: změny syntézy účinné látky
 - c) změny složení konečného produktu
 - d) změna jeho vnitřního obalu
 - e) změna doby jeho použitelnosti
- ad a) Modifikace jednoho či více kroků stejné syntézy
- pokud jsou **ovlivněny** parametry charakterizující **kvalitu** léčivé látky (např. profil nečistot, fyzikální parametry) → srovnávací stabilitní studie zrychlené i dlouhodobé
 - léčivá látka stabilní → nejméně **3 měsíce na jedné** alespoň pilotní šarži léčivé látky
 - léčivá látka nestabilní → nejméně **6 měsíců na třech** alespoň pilotních šaržích léčivé látky

Změnové stabilitní zkoušky

- ad b) Změna syntézy léčivé látky
- srovnávací stabilitní studie zrychlená i dlouhodobá v délce **6 měsíců na třech** alespoň pilotních **šaržích** léčivé látky
 - (pokud vlivem nového postupu nastane změna specifikace léčivé látky nebo pokud má změna syntézy vliv na stabilitu konečného přípravku (např. zvýšení hodnot rozkladných produktů), provádí se stabilitní studie konečného přípravku, zrychlená i dlouhodobá, v délce tří měsíců na dvou alespoň pilotních šaržích konečného přípravku)
- ad c) Změna složení konečného přípravku
- běžné lékové formy (např. roztoky, pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním) a léčivá látka stabilní → srovnávací stabilitní studie, zrychlená i dlouhodobá, v délce **6 měsíců na dvou** pilotních šaržích konečného přípravku
- kritické lékové formy (např. lékové formy s řízeným uvolňováním) nebo léčivá látka nestabilní → srovnávací stabilitní studie, zrychlená i dlouhodobá, v délce **6 měsíců na třech** pilotních šaržích

Změnové stabilitní zkoušky

- ad d) Změna vnitřního obalu konečného přípravku
- **méně chránící** obalový materiál nebo vzniká **riziko interakce** mezi léčivou látkou a materiálem vnitřního obalu → srovnávací stabilitní studie, zrychlená i dlouhodobá, v délce **6 měsíců na třech** pilotních šaržích konečného přípravku
- ad e) Změna doby použitelnosti konečného přípravku
- požadována **dlouhodobá stabilitní studie** s nejméně **2** výrobními šaržemi přípravku ve schváleném obalu pokrývající požadovanou dobu použitelnosti
- změny a) – d):. **jedna výrobní šarže**, vyrobená po schválení změny, musí být podrobena **dlouhodobé stabilitní studii** pokrývající celou dobu použitelnosti. Výsledky jsou dostupné na vyžádání a autority musí být informovány, pokud by vznikl nějaký problém.

Testy po prvním otevření obalu (in-use studie)

- u přípravků v multidávkovém balení po prvním otevření
- doba použitelnosti přípravku po prvním otevření

Testy po prvním otevření obalu (in-use studie)

- minimálně u dvou šarží produktu velikosti nejméně pilotní šarže
- maximální simulace praktického používání přípravku
- kompatibilita přípravků s infúzními roztoky, mikrobiální nezávadnost aj.
- sterilní produkty → maximálně 28 dní

Farmaceutické obaly ve vztahu ke stabilitě léčivého přípravku

Ochranná funkce obalu spočívá v ochraně léčivé látky a léčivého přípravku před:

- Fyzikálními vlivy:
 - *nárazy, tlak, protržení, vibrace* (během transportu, např. nerovnosti vozovky, největší poškození nastává při frekvenci 3 – 30 Hz)
- Klimatickými vlivy:
 - *relativní vlhkost vzduchu* (kovy a sklo úplně nepropustné, propustnost folie z plastu charakterizuje koeficient propustnosti → množství prošlé vodní páry v gramech folií o ploše 1 m, dané tloušťky, za 24 hodin, přičemž na jedné straně folie je obvykle relativní vlhkost 0% a na druhé straně 75%, **obyčejné blistry ne ve IV. klimatickém pásmu**)

Farmaceutické obaly ve vztahu ke stabilitě léčivého přípravku

■ Klimatickými vlivy:

- *permeace plynů* (hodnotí se pouze u obalů z plastu gravimetricky za zvýšené teploty)
- *světlo* (obzvláště **škodlivé** záření **pod 500 nm**, testy vlivu světelného záření na produkt jsou buď simulované nebo prováděny v běžných podmínkách - skladování u okna, za sklem, absolutně **nepropustné** → **kovové** obaly, vysokou účinnost i **oranžově zbarvené folie polyvinylchloridu** pro blistrová balení nebo plastové nádobky **z polypropylenu s** přídavkem **oxidu titaničitého**, důležitou roli při ochraně před účinky světelného záření hraje i **sekundární obal**)
- *atmosférický tlak* (při přepravě letadlem)
- *ostatní kontaminace ze vzduchu* (pochází z nedodržování zásad Správné výrobní praxe)
- *potisk a dekorace* (kontaminaci částicemi barvy)

Farmaceutické obaly ve vztahu ke stabilitě léčivého přípravku

- Biologickými vlivy:
 - vlivy mikrobiologické (**bakterie, viry, toxiny**), vliv ostatních **živočichů a člověka**
 - **primární** obaly musí být **nepropustné pro mikroorganismy**
 - zkoušení v roztoku barviva za sníženého tlaku nebo mikrobiologickým testem
 - **všechny obaly**, kromě obalů vyrobených přímo v plnicí lince před jejich naplněním a uzavřením vyžadují **sterilizaci**
- Chemickými vlivy:
 - souvisí s **kompatibilitou** léčivé látky (léčivého přípravku) a obalu

Testování obalů

- Test identity - potvrzení jakosti daného obalu
- Nezávadnost obalu – zkouší se modelovými vyluhovacími zkouškami
- Test kompatibility s léčivou látkou – na obalový materiál vrstva léčivé látky nebo se ponoří obalový materiál do přípravku na dny nebo týdny při pokojové nebo mírně zvýšené teplotě
- Testy propustnosti - pozorování vizuálních defektů, mikroskopické pozorování obalu, měření změn hmotnosti během skladování, působení tlaku za definovaných podmínek, detekce plynů – pomocí hmotnostní spektrometrie, coulometricky, mikrobiální integrita – různé postupy, za normálního tlaku a ve vakuu, akustické testy – zvuk, ultrazvuk, testy se suchým ledem, barvení

Dokumentace stabilitních studií

- Každá zkouška je dokumentována :
 - a) stabilitní plánem studie (stabilitní protokol)
 - b) stabilitní zprávou (report)
 - c) souborem originálních dat (uchovává se obvykle nejméně 5 let)
- ad a) plán stabilitní studie obsahuje:
 - **název** léčivého přípravku
 - **sílu a lékovou formu**
 - **výrobce** léčivé látky
 - popis **vnitřního obalu** (včetně specifikace)
 - plán **odběru vzorků** (podmínky skladování, časové intervaly, množství vzorků)
 - **stabilitní specifikaci**, tj. předepsané parametry, limity a metody zkoušení, (validační protokoly by měly být přílohou plánu)

Dokumentace stabilitních studií

- ad b1) stabilitní zpráva o stresovém testu obsahuje:
 - **název** přípravku
 - **plán** stresových testů
 - popis **analytických metod**
 - **výsledky**
 - identifikaci rozkladných produktů
 - literární odkazy
- ad b2) stabilitní zpráva o zrychleném a dlouhodobém testu obsahuje:
 - **název** léčivého přípravku a **lékovou formu**
 - názvy a strukturní vzorce **nečistot** a **rozkladných produktů**
 - **složení** přípravku
 - čísla a velikost zkoušených **šarží**, datum výroby, místo výroby, časové intervaly zkoušení

Dokumentace stabilitních studií

- ad b2) stabilitní zpráva o zrychleném a dlouhodobém testu obsahuje:
 - výrobce léčivé látky,
 - popis vnitřního balení včetně specifikace
 - podmínky skladování
 - zkoušky a jejich limity
 - popis analytických metod
 - výsledky ve formě tabulek, grafů
 - hodnocení stability léčivého přípravku
 - návrh doby použitelnosti (v případě vyhovujících výsledků dlouhodobé stabilitní studie může být doba použitelnosti extrapolována na dvojnásobek doby trvání dlouhodobé stabilitní studie, nejdéle však o 12 měsíců)
 - závěr (návrh na dobu použitelnosti, doporučené podmínky uchovávání, doporučený typ vnitřního obalu)

Trendy v oblasti stabilitních studií

- **zadávaní** zpracování stabilitních studií **jiné firmě**, která se touto oblastí zabývá
- **nadnárodní společnosti** - trendem je standardizovat složení, obal přípravku a laboratorní postupy v různých místech výroby
- **sladění požadavků** mají zajistit různé mezinárodní předpisy (mezinárodní lékopisy, doporučení WHO a ICH atd.)
- zavedení dalších **nových typů testů**, které by **lépe** simulovaly podmínky **běžného užití** nebo byly zaměřené na sledování stability produktu při **krátkodobém vystavení jiným podmínkám** než jsou podmínky skladovací (vhodné např. při transportu léčivých přípravků poštou, který v některých oblastech zaznamenává velký nárůst)