

Stabilitní testy ve farmacii

PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D.

Přehledný článek uvádí typy stabilitních testů a pravidla pro jejich provádění závazná pro výrobce léčivých přípravků distribuovaných v České republice. U jednotlivých typů stabilitních testů je popsán důvod, cíl a podmínky jejich provádění. V závěru jsou zmíněny trendy, kterými se v současnosti ubírá vývoj stabilitních testů léčivých přípravků.

Klíčová slova: stabilita, stresové testy, zrychlené testy, dlouhodobé testy.

Úvod

Stabilitní testy ve farmacii slouží ke stanovení podmínek skladování a uchování léčivých přípravků, k určení vhodného obalového materiálu a doby použitelnosti přípravků. Sledování stability je důležité k zajištění kvalitního, bezpečného a účinného přípravku po celou dobu jeho použitelnosti. Stabilitní testy se dělí podle podmínek zátěže na stresové testy, zrychlené testy a dlouhodobé testy. Kromě zavádění nového léčivého přípravku na farmaceutický trh, ať už se jedná o přípravek s novou účinnou látkou nebo tzv. generikum, se stabilitní testy zakládají i při změně vnitřního obalu, technologie výroby nebo specifikace. Tyto testy se pak nazývají změnové stabilitní testy. Pro pravidelné sledování stability vyráběných léčivých přípravků se zakládají tzv. následné stabilitní testy. U přípravků v multidávkovém balení se provádí také stabilitní testy po prvním otevření obalu (in-use studie) (7). Uvedenými stabilitními testy se zkouší všechny typy lékových forem, jak klasické, tak i např. vaginální kroužky (2, 3). Pro testování stability léčivých přípravků se obecně využívají organoleptické hodnocení, fyzikální, chemické, biologické a mikrobiologické zkoušky (6, 11). Léčivý přípravek se považuje za stabilní, jestliže během testování jeho stability nedojde k více než 5% ztrátě účinnosti oproti původním hodnotám dané šarže, nevyskytne se jakýkoliv rozkladný produkt, který překročí svůj specifický limit, nedojde ke zvýšení pH produktu nad stanovenou hodnotu a vyhoví specifikaci fyzikálních vlastností a vzhledu (1, 4, 8).

Stresové testy

Stresové testy se provádí před registrací jako předběžná stabilitní studie a to obvykle na jedné šarži substance nebo produktu. Během stresových testů se léčivo nebo přípravek podrobí extrémní fyzikální a chemické zátěži za účelem urychlení fyzikální změny produktu nebo za účelem urychlení chemického rozkladu léčiva, případně antioxidantů nebo konzervačních látek.

Cílem testů je stanovit základní vlastnosti substance nebo produktu v modelových zátěžových situacích, které simulují extrémní podmínky výroby, skladování, transportu a působení vnějších vlivů. Mají identifikovat a charakterizovat degradační produkty, u kterých by se měly určit fyzikální a chemické vlastnosti, jejich farmakologická aktivita, zjistit procesy izolace a čištění, vysvětlit jejich reakční kinetiku a vytvořit specifikaci pro testování na jejich přítomnost. Stresové testy se využívají také pro vývoj analytických metod, které jsou schopny odlišit sledované látky a jejich rozkladné metabolity a které jsou schopny jejich obsah v produktu přesně stanovit (5).

Při stresových testech se zkoumá vliv zvýšené teploty, účinek světla (9) a pH a vliv oxidace a vlhkosti na stabilitu léčiva nebo léčivého přípravku. Při stresových testech se zjišťuje také kompatibilita léčiva s pomocnými látkami a léčiva s obalem.

Doba trvání stresového testu bývá nejvýše 3 měsíce.

Zrychlené testy

Zrychlené testy se provádí za extrémních skladovacích podmínek za účelem urychlení

chemického rozkladu nebo fyzikální změny léčiva či léčivého přípravku. Mezi zrychlené testy se řadí jak vlastní zrychlený test, při kterém se na léčivo nebo léčivý přípravek působí teplotou 40 °C a 75% relativní vlhkostí po dobu 6 měsíců, tak i test v přechodných podmínkách (30 °C a 65% relativní vlhkosti po dobu 1 roku). Obecně platí (u zrychlených a dlouhodobých testů), že by se testování stability mělo provádět v 3měsíčních intervalech během prvního roku skladování, v 6měsíčních intervalech během druhého roku a dále pak jedenkrát ročně.

Data ze zrychleného testu a testu v přechodných podmínkách se mohou použít k výběru vhodné technologie, konečného složení přípravku a pro stanovení skladovacích podmínek. Lze je také použít k ověření stability při krátkodobém skladování přípravku mimo navržené podmínky (např. při přepravě) (1, 12). Pokud generický přípravek vyhoví jakostním požadavkům během zrychleného testu s nejméně 4 odběrovými body (např. pokud se testuje jeho stabilita po 1, 2, 3 a 6 měsících skladování) je možno stanovit dobu použitelnosti na 2 roky při normálních podmínkách skladování (přičemž se ale musí respektovat doba použitelnosti originálního přípravku, tzn. nemůže být povolena teplota skladování vyšší, než je u originálního přípravku) a stabilitu přípravku je nutno doložit ještě dodatečnou studií za normální teploty skladování.

Jiné skladovací podmínky jsou povoleny, pokud je to oprávněné. Např. u přípravků s termolabilními léčivy se při zrychlených stabilitních testech použije teplota o 15 °C vyšší než je navrhovaná skladovací teplota (8, 10).

Dlouhodobé testy

Dlouhodobé testy se provádí za doporučených podmínek skladování kvůli určení doby použitelnosti. Přípravky se testují v originálním uzavřeném primárním obalu. Podmínky skladování závisí na typu klimatického pásma, ve kterém se daný stát nachází. Podle Světové zdravotnické organizace jsou jednotlivé země zařazeny do různých klimatických pásem podle průměrných teplot a vlhkostí vzduchu na těchto územích dosahovaných. Česká republika patří do I. klimatického pásma, testuje se tedy při 25 °C a 60% relativní vlhkosti až po dobu 5 let, což je maximální doba použitelnosti léčivého přípravku. Proto také ve všech místnostech v lékárně, kde se uchovávají léčivé přípravky, musí být teplota do 25 °C.

Při testování přípravků s termolabilní účinnou látkou se přípravky skladují při 5 °C (v případě uchovávání „za chladu“) nebo při -20 °C (v případě uchovávání „za mrazu“) (8).

Závěr

Uvedená pravidla pro provádění stabilitních testů léčivých přípravků distribuovaných v České republice jsou podle předpisů, kterými se řídí výrobci léčivých přípravků v Evropské unii. Trendem je v současnosti snaha o sjednocení požadavků a upravení systému zkoušek podle klimatických pásem v souvislosti s výrobou přípravků nadnárodními společnostmi.

Systém zkoušek je někdy kritizován za to, že plně nezohledňuje podmínky distribuce a běžného užití. Z tohoto důvodu se v současnosti uvažuje o 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 (zohledňoval by se v nich např. transport přípravku z lékárny do domova pacienta v horších letních dnech nebo naopak při silných mrazech apod.)

PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta,
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Palackého 1/3, Brno, 612 42
e-mail: vetchy@email.cz

Literature

1. Carstensen TJ, Rhodes CT. Drug stability. New York: Marcel Dekker Inc. 2000: 773 s.
2. Dvořáčková K, Rabišková M. Vaginální aplikace léčiv – nové směry. Prakt. lékař. 2006; 2: 93–97.
3. Häring A, Krejčová K, Rabišková M. Spheronization variables and theophylline pellet characteristics. Farm. Vestn. 2003; 54: 437–438.
4. <https://dg3.eudra.org/eudralex>, staženo 5. února 2004.
5. <https://www.fda.gov/cder/guidance/oldo28fn.pdf>, staženo 5. ledna 2004.
6. <https://www.fda.gov/cder/ondc/presentationHasmukhi%20Palel.pps-253k>, staženo 20. února 2004.
7. <https://www.sukl.cz/download/pokyny/reg46.doc>, staženo 28. února 2004.
8. <http://www.sukl.cz/cs08pokynform/cs08regpok.htm>, pokyn REG-83, Požadavky na stabilitní studie v registrační dokumentaci, staženo 7. února 2006.
9. ICH Steering Committee: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products: In www.ich.org, 1996, staženo 30. října 2003.
10. ICH Steering Committee: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2): In www.ich.org, 2003, staženo 5. června 2005.
11. Ministerstvo zdravotnictví České republiky: Český lékopis 2005, Grada Publishing a.s., 2005.
12. Savickas A, Ramanauskienė K, Savickienė N, Kazlauskas S, Masteiková R, Chalupová Z. Výběr vyluhovací a vypracování technologie výroby extraktu s uklidňujícím účinkem. Čes. slov. Farm. 2004; 53: 35–38.

