

TESTOVÁNÍ STABILITY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

**DAVID VETCHÝ, KAROLÍNA FRÝBORTOVÁ,
MILOSLAVA RABIŠKOVÁ a ADAM HÄRING**

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno

*vetchy@email.cz, k.frybortova@seznam.cz,
rabiskovam@vfu.cz, aminah@seznam.cz*

Došlo 21.6.05, přijato 23.10.05.

Klíčová slova: léčivé přípravky, stabilita, fotostabilita, stabilitní testy, stresový test, zrychlené testy, dlouhodobé testy

Obsah

1. Úvod
2. Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků
 - 2.1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky
 - 2.2. Fotostabilita
 - 2.3. Biologické a mikrobiologické zkoušky
3. Postupy řízení stabilitních studií
4. Typy stabilitních testů
 - 4.1. Stresový test
 - 4.2. Zrychlené testy
 - 4.3. Dlouhodobé testy
 - 4.4. Následné stabilitní zkoušky
 - 4.5. Změnové stabilitní zkoušky
 - 4.6. Testy po prvním otevření obalu (in-use studie)
5. Trendy v oblasti stabilitních studií
6. Závěr

1. Úvod

Stabilita léčiva a léčivého přípravku je vlastnost zachovat si ve stanovených mezích po určitou dobu a za stanovených podmínek uchovávání určené jakostní znaky. Testuje se stabilitními studii. Je to soubor testů, které mají dokumentovat změny v kvalitě testovaného produktu působením vnějších vlivů. Jejich účelem je stanovit podmínky skladování a uchovávání, vhodný obalový materiál a dobu použitelnosti přípravku. Důvodem pro založení stabilitní studie je zavádění nového léku (s novou účinnou látkou či tzv. generikem) do výroby, změna vnitřního obalu či technologie výroby, změna specifikace nebo pravidel-

né sledování stability (tzv. následné stabilitní testy). Sledování stability je důležité k zajištění kvalitního, bezpečného a účinného přípravku po celou dobu použitelnosti. Důsledkem případné nestability léku může být: snížení obsahu léčiva, zvýšení koncentrace léčiva, změna biologické dostupnosti, ztráta mikrobiologické nezávadnosti, vznik rozkladných produktů či změna vzhledu lékové formy¹.

Článek shrnuje nejnovější postupy a doporučení týkající se vybraných kapitol z oblasti stabilitních studií podle aktuální souhrnné publikace Carstensa a Rhodese¹, doplněné pozdějšími předpisy^{5,7,11} ICH (International Conference on Harmonisation – Harmonised Tripartite Guideline, které stanovují požadavky na stabilitní studie v Evropě, USA a Japonsku) a dalšími zahraničními i domácími publikacemi.

2. Základní postupy při zkoušení stability léčivých přípravků

Pro testování stability léčivých přípravků se využívají organoleptické hodnocení, fyzikální, chemické, biologické a mikrobiologické zkoušky².

2.1. Organoleptické hodnocení, fyzikální a chemické zkoušky

K organoleptickému hodnocení při testování stability léčivých přípravků patří sledování vzhledu, zápachu, barvy, chuti nebo čirosti (u roztoků). Hodnotí se např. porovnáváním s barevnými standardy, rozpuštěním lékové formy a měřením zbarvení roztoků spektrofotometricky. Velkého významu nabývá organoleptické hodnocení u perorálních roztoků. Pro chuť se určuje druh a stupeň chuti, např. stupeň kyselosti, slanosti. Testuje se po skladování převážně za pokojové teploty ve stanovených časových intervalech^{1,3}.

K fyzikálním zkouškám využívaným ke sledování stability léčivých přípravků se u parenterálních roztoků řadí 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. U suspenzí se hodnotí rychlost sedimentace, objem sedimentu, disoluční profil léčiva a rozřepatelnost sedimentu po skladování za určených podmínek. U polotuhých suspenzních lékových forem se klade důraz na konzistenci, viskozitu a polymorfismus, u transdermálních lékových forem se především sleduje vliv skladování na uvolňování léčivé látky z přípravku. Pro stabilitu emulzních lékových forem je důležité sledování vlivu skladování na změnu velikosti částic a reologických vlastností. Výraznější změny svědčí o nestabilitě. U aerodisperzí se u fyzikálních stabilitních zkoušek hodnotí objem dávky,

Tabulka I
Mechanismy degradace některých účinných látek

Typ reakce	Léčivo
Hydrolyzá	kyselina acetylsalicylová, amoxicilin, diazepam, ergotamin
Oxidace	chlorpromazin, morfin, captopril, ergotamin
Fotodegradace	furosemid, nifedipin, promethazin, ergotamin

netěsnost obalu, vlhkost. Velice důležité je sledování změn velikosti částic, protože velikost částic úzce souvisí s biologickou dostupností. U tablet se k fyzikálním zkouškám řadí zkouška na obsah vlhkosti, zkoušky mechanické odolnosti (pevnost a oděr) a zkouška rozpadu, případně disoluce.

Pomocí chemických zkoušek se sleduje zejména vznik rozkladných produktů. Dále se stanovuje obsah účinné látky a vybraných pomocných, např. konzervačních látek. Využívá se proto především metod chromatografických (zvláště HPLC) a spektrofotometrických^{1,2,4}.

Rozkladné procesy zahrnují především oxidaci, hydrolyzu a rozklad vlivem světla, příklady jsou uvedeny v tabulce I.

2.2. Fotostabilita

Testy na fotostabilitu by měly demonstrovat, že vystavení produktu světlu nezpůsobí nepřípustné změny v jeho vlastnostech. Měly by se provést na jedné šarži ve stadiu vývoje přípravku. Označení fotostability na obalu je vytvořeno podle národních požadavků např. „uchovávat v původním obalu“.

Při testech lze použít jakýkoliv zdroj světla, který produkuje výkon totožný s emisním standardem D65/ID65, 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.

Vzorek může být též vystaven jak studenému bílému světlu, tak UV lampě. UV lampa má vyzařovat paprsky o vlnových délkách od 320 do 400 nm s maximální energií při vlnové délce mezi 350 a 370 nm.

Kontrola teploty je nutná pro minimalizování místních teplotních změn nebo je třeba provést současně také test vzorku ve tmě za stejných podmínek. Při testech by se měly použít různé doby expozice. Vzorky se ozařují přímo bez obalu (pokud to není možné, tak v inertních transparentních obalech), v primárním obalu a v obalu určeném pro distribuci. Do testovací komory by se měly vzorky umístit tak, aby byly maximálně ozářeny. Po skončení ozáření se vzorky testují na fyzikální nebo organoleptické změny a případný obsah rozkladných produktů. Testuje se vždy validovanými metodami⁵.

2.3. Biologické a mikrobiologické zkoušky

K těmto zkouškám se řadí především zkouška mikrobiologické nezávadnosti, zkouška sterility, zkouška nepřítomnosti pyrogenů, zkouška na bakteriální endotoxiny, zkouška na biologickou účinnost heparinu, neomycinu, aj.

Existují dva možné způsoby mikrobiální kontaminace farmaceutických produktů :

- Mikroorganismy jsou přítomny v přípravku již při výrobě a během doby skladování se množí, takže při testech jejich množství roste. To znamená, že přípravek, který v době výroby vyhovoval limitům na mikrobiologickou čistotu, po 6 měsících skladování dané limity překročí. K eliminaci tohoto typu kontaminace je nutno přísně dodržovat pravidla správné výrobní praxe. Dále je pak nutné věnovat pozornost kvalitě surovin, protože ty jsou často zdrojem mikroorganismů (patogenních i nepatogenních). Platí to zejména pro suroviny přírodního původu, např. lecitin.
- Druhý způsob mikrobiální kontaminace vzniká porušením integrity obalu během skladování či distribuce a následným průnikem mikroorganismů do přípravku. Tomuto problému lze zabránit výběrem vhodného obalového materiálu a správnou manipulací s produktem během distribuce¹.

Zkouška mikrobiologické nezávadnosti a zkouška sterility se provádí pomocí bakteriálních kultur, přesný postup těchto zkoušek mají firmy uvedeny ve svých standardních operačních postupech. Zkouška mikrobiologické nezávadnosti se provádí u všech lékových forem, pokud se neprovádí test sterility¹. Zkouška sterility je předepsána u lékových forem, u kterých je vyžadována sterilita^{2,6}.

Zkouška nepřítomnosti pyrogenů a zkouška na bakteriální endotoxiny se provádí především u parenterálních přípravků a u surovin. Nepřítomnost pyrogenních látek se sleduje na králících, kterým se po aplikaci přípravku do ušní žíly měří rektální teplota. Hodnotí se celkové zvýšení teploty u celé skupiny králíků dohromady. Přípravek je bezpyrogenní, pokud zvýšení teplot všech zvířat nepřekročí danou hodnotu². Podstatou zkoušky na bakteriální endotoxiny (tzv. test LAL) je reakce lyzátu z amebocytů kraba a roztoku zkoumaného vzorku. Lyzát po styku s endotoxiny v roztoku vzorku koaguluje a tvoří gel. Tento test má specifickou citlivost na endotoxiny gramnegativních bakterií, které představují riziko pro pacienta. Je-li test LAL negativní a zkouška na králících pozitivní, příčinou pyrogenní reakce nejsou endotoxiny².

3. Postupy řízení stabilitních studií

Nejprve je nutno vypracovat plán stabilitní studie¹, který musí definovat cíl, účel a rozsah zkoušek a podmínky zkoušení (vzorky, skladovací podmínky, dobu trvání, výběr parametrů indikujících stabilitu, jejich

limity, testovací metody, referenční materiál). Rozsah zkušebních metod vychází z fyzikálních, chemických, biologických a mikrobiologických vlastností léčiva, které popisují různé monografie či lékopisy. Pro stabilitní studie se mohou zvolit metody již popsané v mezinárodních nebo národních předpisech, ale i metody alternativní. Metody však musí být vhodné nejen pro hodnocení produktu po výrobě, ale i po změnách, které mohou nastat v jeho kvalitě v průběhu testovacích podmínek. Jen tak lze odlišit každou účinnou látku od jejích degradačních produktů a přesně stanovit její obsah. Všechny testovací analytické metody musí být validovány. V případě, že se v průběhu stabilitní studie vyvine nová analytická metoda, je třeba ji validovat a provést srovnání původní metody s novou, která původní analytickou metodu nahradí v plném rozsahu nebo event. doplní.

U zkoušeného vzorku musí být náležitě popsán způsob přípravy, čísla a velikost šarže, výrobce, obal, specifikace zkoušek, limity zkoušek, referenční materiál, podmínky skladování a popis zkušebních metod. Stabilitní studie ve stadiu vývoje přípravku se provádí 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). Po schválení registrace je výrobce povinen založit studii z prvních tří výrobních šaržích.

Testy by měly pokrýt ty parametry, které se mohou změnit během skladování, přípustné limity by měly být odvozeny od vlastností materiálu použitého v preklinických a klinických studiích. Délka studie a podmínky skladování by měly být dostatečné, aby pokryly skladování, distribuci a běžné užití. Aplikace stejných skladovacích podmínek jako u hotového produktu při testování účinné látky usnadní porovnání výsledků. Jiné skladovací podmínky lze použít, pokud je to oprávněné. Např. termolabilní účinné látky by se měly uchovávat za alternativních skladovacích podmínek tj. snížené teploty, která se následně stane teplotou skladovací. Frekvence testů musí být dostatečná, aby byly patrné možné změny ve vlastnostech léčiva a léčivého přípravku a tyto změny byly dobře odlišitelné a zaznamenatelné během doby použitelnosti přípravku. U rozdílných typů studií se testování provádí v různých intervalech. Obecně platí, že by se testy měly provádět v 3-měsíčních intervalech během prvního roku, v 6-měsíčních intervalech během druhého roku a dále pak jedenkrát ročně. Obalový materiál při testech by měl být totožný nebo by se měl simulovat obal, který se použije u hotového produktu.

4. Typy stabilitních testů

Stabilitní testy se dělí podle podmínek zátěže na stresové testy, zrychlené testy a dlouhodobé testy.

4.1. Stresové testy

Stresové testy zahrnují zkoušky, při kterých se léčivo nebo přípravek podrobí extrémní fyzikální a chemické zátěži za účelem urychlení chemického rozkladu léčiva, případně antioxidantů nebo konzervačních látek nebo fyzikální změny produktu. Tento test se využívá také pro optimalizaci analytických metod indikujících stabilitu (metod, které jsou schopny odlišit sledované látky a jejich rozkladné metabolity a jejich obsah v produktu přesně stanovit). Provádí se před registrací jako předběžná stabilitní studie a to obvykle na jedné šarži substance nebo produktu⁷.

Cílem testu je 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 a dále ověřit vhodnost metod pro analýzu rozkladných produktů⁸.

U rozkladných produktů by se měly, pokud je to možné, provést jejich detekce, identifikace, izolace, určit fyzikální a chemické vlastnosti, farmakologická aktivita, zjistit procesy izolace a čištění, vysvětlit reakční kinetiku, vytvořit specifikaci pro testování na jejich přítomnost, zjistit pravděpodobné množství jejich výskytu v přípravku a dodat reference z dostupných zdrojů o jejich možném biologickém účinku⁸.

Při stresových testech se zkoumá:

- vliv zvýšené teploty; test se provádí s léčivým přípravkem, s léčivem a jeho roztokem. Cílem je určit teplotu, při které je látka zřetelně nestabilní, maximálně se testuje při 180 °C,
- účinek světla; test se provádí s přípravkem, s léčivem a jeho roztokem. Ozařuje se definovaným způsobem, např. xenonovou lampou po dobu až 48 h,
- účinek pH; zjišťuje se vliv pH (v rozsahu od 0,1% roztoku kyseliny chlorovodíkové až po 0,01% roztoku hydroxidu sodného) na 1% roztok léčiva při 60 °C,
- vliv oxidace; zkouší se vliv 0,3% roztoku peroxidu vodíku na 1% roztok léčiva 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^{2,3}.

Doba trvání stresového testu bývá nejvýše 3 měsíce a zkouší se po týdnech až měsících uchovávání substance nebo produktu při např. 5 °C, 50 °C nebo 75 °C (cit.^{1,8}).

4.2. Zrychlené testy

Zrychlený test je část stabilitní studie prováděná za extrémních skladovacích podmínek za účelem urychlení chemického rozkladu nebo fyzikální změny léčiva či léčivého přípravku. Data ze zrychlených testů a testů v přechodných podmínkách (tabulka II) se mohou použít k výběru vhodné technologie, konečného složení přípravku

Tabulka II

Podmínky při provádění zrychleného testu a testu v přechodných podmínkách^{7,11}

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

Tabulka III

Podmínky dlouhodobých testů pro jednotlivá klimatická pásma^{7,11}

Klimatické pásmo	Teplota [°C]	Relativní vlhkost [%]	Intervaly analýzy [měsíce]
I. a II. – mírné a subtropické	25 30 ^a	60 65 ^a	3, 6, 9, 12, 18, 24 (36, 48, 60)
III. – horké, suché	30	35	3, 6, 9, 12, 18, 24 (36, 48, 60)
IV. – horké, vlhké	30	65	3, 6, 9, 12, 18, 24 (36, 48, 60)

^a Podmínky vhodné alternativní dlouhodobé studie

Pozn.: 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

a pro stanovení skladovacích podmínek. Lze je také použít k ověření stability při krátkodobém skladování přípravku mimo navržené podmínky (např. při přepravě)^{1,9}.

Pokud generický přípravek vyhoví jakostním požadavkům během zrychleného testu s nejméně 4 odběrovými body, je možno stanovit dobu použitelnosti na 2 roky při normálních podmínkách skladování (přičemž se ale musí respektovat doba použitelnosti originálního přípravku), to je však ještě nutno doložit dodatečnou studií za normální teploty skladování.

Délka studie a podmínky skladování by měly být dostatečné, aby pokryly skladování, distribuci a běžné užití. 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.

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^{1,7,10}.

Jiné skladovací podmínky jsou povoleny, pokud je to

oprávněné. Např. termolabilní účinné látky by se měly uchovávat za alternativních podmínek tzn. snížené teploty, která se následně stane skladovací teplotou při dlouhodobé stabilitní studii. U šestiměsíčních zrychlených testů se u termolabilní látky použije teplota o 15 °C vyšší než je navrhovaná skladovací teplota (viz tabulka II, cit.^{7,11}).

4.3. Dlouhodobé testy

Dlouhodobé testy se provádějí za doporučených podmínek skladování pro určení doby použitelnosti. 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. Musí se validovat a indikovat stabilitu. Limity zkoušek pro hodnocení stability by měly odpovídat specifikaci pro propuštění přípravku, s doplněním specifických zkoušek a limitů zohledňující vlastnosti daného léčiva či léčivého přípravku.

Podle Světové zdravotnické organizace jsou jednotlivé země zařazeny do různých klimatických pásem podle průměrných teplot a vlhkostí vzduchu na těchto územích dosahovaných. Dlouhodobé stabilitní studie by se měly provádět podle takových podmínek, které odpovídají danému klimatickému pásmu (tabulka III).

Do I. klimatického pásma patří severní Evropa, Kana-

Tabulka IV
Podmínky dlouhodobé studie při testování termolabilní účinné látky^{7,11}

Typ skladování	Podmínky skladování [°C]	Intervaly hodnocení [měsíce]	Celková délka studie [měsíce]	Min. délka studie při podání žádosti o registraci [měsíce]
Za chladu	5 ± 3	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	24 (až 60)	12
Za mrazu	-20 ± 5	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	24 (až 60)	12

da 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.

Při testování přípravků s termolabilní účinnou látkou se zvolí podmínky uvedené v tabulce IV.

4.4. Následné stabilitní zkoušky

Jedná se o dlouhodobé testování, které si zajišťuje výrobce léčivých přípravků průběžně u vybraných šarží celého výrobního sortimentu za účelem neustálého sledování a monitorování technologie výroby, sledování kvality surovin, obalového materiálu a jejich vlivu na kvalitu a stabilitu léčiv a léčivých přípravků. Testy provádí nejméně na jedné výrobní šarži ročně za skutečných skladovacích podmínek. Zkouší se obvykle na začátku a pak po 6, 12 a 24 měsících a následně v ročních intervalech. Poslední zkouška je většinou rok po uplynutí doby expirace daného přípravku¹.

4.5. Změnové stabilitní zkoušky

Jakákoliv technologická změna ve výrobě, složení či vnitřním obalu výrobku může mít vliv na jeho bezpečnost, účinnost a stabilitu. Mezi tyto změny patří modifikace jednoho či více kroků stejné syntézy, změny syntézy účinné látky, změny složení konečného produktu, změna jeho vnitřního obalu a změna doby jeho použitelnosti. Výrobce je povinen tuto změnu oznámit příslušným úřadům a doložit vliv této změny příslušnými stabilitními studiemi.

Rozsah stabilitních zkoušek pro změny je odvozen od typu a závažnosti provedené změny. Závisí na stabilitě účinné látky, jejich fyzikálních a chemických vlastnostech, na vlastnostech lékové formy a na dalších údajích získaných z předchozích stresových testů a dlouhodobých a zrychlených stabilitních zkoušek¹.

4.6. Testy po prvním otevření obalu (in-use studie)

Tato studie se provádí u přípravků v multidávkovém balení po prvním otevření. Často se stává, že dokud je léčivo uzavřeno v obalu, zůstává stabilní, po prvním otevření se však mohou projevit známky nestability. Ty jsou většinou způsobeny kontaktem léčivého přípravku se vzduchem, může dojít i k mikrobiální kontaminaci.

Tato stabilitní studie má prokázat stabilitu otevřeného balení a na jejím základě je určena doba použitelnosti přípravku po prvním otevření. Testy by se měly provádět minimálně u dvou šarží produktu velikostí nejméně pilotní šarže. Alespoň u jedné šarže by se mělo testování provést na konci doby použitelnosti. Test by měl maximálně simulovat praktické používání přípravku, případně se test provádí po rekonstituci (např. u suchých sirupů, prášků pro suspenzi, aj.). U sterilních produktů se provádí maximálně 28 dní. Je též třeba uvést podmínky, za kterých sterilní přípravek s protimikrobní látkou zůstane sterilní po otevření. Další oblastí stabilitního testování je např. kompatibilita přípravků s infuzními roztoky a stabilita těchto roztoků při používání v praxi¹².

5. Trendy v oblasti stabilitních studií

Během 90. let minulého století vzrostl počet nadnárodních farmaceutických výrobců, kteří vyrábějí a distribuují své produkty po celém světě. Výrobci na sebe berou plnou odpovědnost za výzkum, vývoj, testování a registraci svého produktu. Běžnou praxí se v současné době stává to, že farmaceutická společnost vyrábějící určitý produkt zadá zpracování jeho stabilitních studií jiné firmě, která se touto oblastí zabývá. Tato firma pak stabilitní studie vyhotoví.

Nadnárodní společnosti většinou vznikají sjednocením menších firem. Současným trendem je standardizovat složení, obal přípravku a laboratorní postupy v různých místech výroby. To ovšem není vždy možné, neboť např. IV. klimatická zóna vyžaduje jiné obaly než ostatní zóny atd., podobně také pomocné látky nejsou vždy přijatelné v různých oblastech. Sladění požadavků mají zajistit různé mezinárodní předpisy (mezinárodní lékopisy, doporučení WHO a ICH atd.).

Systém zkoušek je někdy kritizován za to, že plně nezohledňuje podmínky distribuce a běžného užití v různých klimatických oblastech. 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 (vhodné při transportu léčivých přípravků poštou, který v některých oblastech zaznamenává velký nárůst)¹.

6. Závěr

Na stabilitu léčivých přípravků se celosvětově klade stále větší důraz. Pomocí správně provedených stabilitních testů lze pacientovi zaručit kvalitní, účinný a bezpečný přípravek. Trendem je v současnosti snaha o sjednocení požadavků na registraci přípravků a upravení systému zkoušek podle klimatických pásem v souvislosti s výrobou přípravků nadnárodními společnostmi. Některé zkoušky by v budoucnu měly být pozměněny tak, aby lépe simulovaly podmínky běžného užití. Nové testy by se také měly více zaměřit na sledování stability přípravků při krátkodobém vystavení jiným podmínkám než jsou skladovací podmínky. Zájem o stabilitní studie bude i v budoucnu vzrůstat, budou se vyvíjet nové metody, postupy a technologie pro jejich zdokonalení.

LITERATURA

1. Carstensen T. J., Rhodes C. T. (ed.): *Drug stability*. Marcel Dekker Inc., New York 2000.
2. Ministerstvo zdravotnictví České republiky: *Český lékopis 2002*. Grada Publishing a.s., 2002.
3. Chalabala M. (ed.): *Technologie léků*. Galén, Praha 2001.
4. Blešová M., Žemlička M.: *Analýza léčiv. Zkoušky totožnosti*. VFU Brno, Brno, 2001.
5. 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.
6. <https://www.fda.gov/cder/ondc/presentationHas Mukhi%20Palel.pps-253k>, staženo 20. února 2004.
7. ICH Steering Committee: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products: In www.ich.org, 1993, staženo 30. října 2003.
8. <https://www.fda.gov/cder/guidance/oldo28fn.pdf>, staženo 5. ledna 2004.
9. Savickas A., Ramanauskienė K., Savickienė N., Kazlauskas S., Masteiková R., Chalupová Z.: *Čes. slov. Farm.* 53, 35 (2004).
10. <https://dg3.eudra.org/eudralex>, staženo 5. února 2004.
11. 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.
12. <https://www.sukl.cz/download/pokyny/reg46.doc>, staženo 28. února 2004.

D. Vetchý, K. Frýbortová, M. Rabišková, and A. Häring (*Institute of Drug Technology, Faculty of Pharmacy, Veterinary and Pharmaceutical University, Brno*): **Stability Testing of Medicinal Preparations**

The review covers goals, methodology, and types of stability testing and its future trends as used in international context. As the interest in stability testing is currently increasing, new methods and procedures have been developed for its optimization. With continuing globalization, many attempts at their unification have been made and international guidelines and recommendations have been reported. This overview includes current procedures and recommendations dealing with some types of stability studies.

V ČR BYL SPUŠTĚN UNIKÁTNÍ BIOTECHNOLOGICKÝ PORTÁL

Všechny informace o biotechnologiích v České republice na jednom místě – to je motto ojedinělého internetového portálu www.gate2biotech.com, který vytvořilo Jihomoravské inovační centrum (JIC) ve spolupráci s vládní agenturou CzechInvest. Portál je určen zejména pro české biotechnologické firmy, instituce, ale i zahraniční subjekty a odbornou veřejnost.

Návštěvníci na anglicky psaném portálu najdou kompletní databázi českých biotechnologických firem rozdělenou podle jejich specializací, novinky z oboru, poptávku i nabídky spolupráce či pracovních pozic v sektoru, přehled probíhajících výzkumných projektů nebo souvisejících mezinárodních konferencí, veletrhů a dalších významných oborových událostí. Firmy podnikající v oboru tak mohou jednoduchým způsobem najít například výzkumná pracoviště nebo další partnery pro vyřešení technologických problémů, se kterými se potýkají. Praktický je i poměrně bohatý slovník biotechnologické terminologie, který je přístupný zdarma, stejně jako všechny další složky webové stránky Gate2Biotech. Tato není ovšem určena výhradně odborníkům, ale i širší veřejnosti. Zájemci zde mohou najít stanoviska specialistů k obecně diskutovaným tématům, jakými jsou například geneticky upravené potraviny, možnosti využití biotechnologií v domácnostech, při likvidaci odpadů a podobně.