



Stabiliteit van FNA-preparaten

O.S.N.M. Smeets, H.W.G. Wagenaar
Laboratorium Nederlandse Apothekers
(LNA), Wetenschappelijk Instituut
Nederlandse Apothekers (WINAp),
Den Haag

* Inleiding

Bij het LNA wordt onder andere houdbaarheidsonderzoek verricht ten behoeve van het Formularium Nederlandse Apothekers (FNA). Het doel van een dergelijk stabiliteitsonderzoek is steeds een onderbouwing te geven voor de uiteindelijke houdbaarheidstermijn van een preparaat. In principe moeten binnen deze termijn alle organoleptische, fysisch-chemische, chemische en microbiologische parameters van het preparaat binnen de specificaties blijven.

Voor het houdbaarheidsonderzoek van farmaceutische preparaten zijn door de Europese overheid binnen de ICH (International Conference on Harmonisation of technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use) een aantal regels vastgesteld, waaraan moet zijn voldaan om een preparaat op de markt toe te kunnen laten. Deze richtlijnen zijn met ingang van 1 januari 1998 van kracht, tot die tijd gold een overgangsregeling.

Voor FNA-preparaten is een dergelijke regelgeving niet van kracht, maar de officiële richtlijnen worden zoveel mogelijk aangehouden. Het LNA heeft de opzet en de uitvoering van stabiliteitsonderzoek van FNA-preparaten vastgelegd in een standaard werkvoorschrift. Tevens wordt een beschrijving gegeven van de uitvoering van versneld houdbaarheidsonderzoek, stress-onderzoek en onderzoek bij gesimuleerd gebruik.

Voorafgaand aan een 'real-time' stabiliteitsonderzoek kan in sommige gevallen bij verhoogde temperatuur een versneld houdbaarheidsonderzoek worden uitgevoerd. Doordat bij

hogere temperaturen chemische ontledingsprocessen sneller verlopen, kan hiermee een prognose worden gegeven van de stabiliteit bij lagere temperatuur. Aldus kan een versneld houdbaarheidsonderzoek worden gebruikt om de bewaarstemperatuur en de analysetijdstoppen van een 'real-time' onderzoek vast te stellen en er toe bijdragen om een voorspelling te doen omtrent de uiteindelijke houdbaarheidstermijn van het preparaat. Versneld houdbaarheidsonderzoek kan echter nooit dienen ter vervanging van 'real-time' onderzoek.

Versneld houdbaarheidsonderzoek kent enkele beperkingen. In de eerste plaats heeft dergelijk onderzoek alleen zin bij preparaten waarvan vast staat dat bij temperatuurverandering geen fysische verandering optreedt en waarvan het ontledingsmechanisme gelijk blijft. Hierdoor komen in feite alle vaste en halfvaste preparaten niet in aanmerking. Versneld houdbaarheidsonderzoek wordt daarom doorgaans alleen uitgevoerd bij preparaten in de vorm van oplossingen, waarbij hydrolyse, racemisatie of epimerisatie de voornaamste ontledingsreactie is. In de tweede plaats mag bij een oplossing de pH niet te dicht in de buurt liggen van de pK van de te onderzoeken stof. Omdat de pK temperatuurafhankelijk is kan dit bij een hogere temperatuur leiden tot een geheel andere ionisatiegraad. Omdat de activeringsenergie van deeltjes met verschillende ionisatiegraad doorgaans aanzienlijk verschilt, bemoeilijkt dit het doen van een voorspelling omtrent de ontledingssnelheid.

Preparaten anders dan oplossingen lenen zich door de aard van de toedieningsvorm minder goed voor een versneld houdbaarheidsonderzoek, omdat zich bij temperatuurverhoging fysische veranderingen voor zouden kunnen doen. Deze invloe-

den kunnen dermate groot zijn dat versneld houdbaarheidsonderzoek onbruikbare resultaten oplevert. In dergelijke gevallen kan het soms zinvol zijn door middel van een stress-onderzoek na te gaan hoe een bepaald preparaat zich onder extreme condities gedraagt.

Onderzoek naar gesimuleerd gebruik kan in sommige gevallen voorspellende waarde hebben voor het functioneren van een preparaat in de praktijk. Enerzijds kan het hierbij gaan om de stabiliteit van een preparaat in voorraadverpakking, waaruit met regelmatige tussenpozen wordt uitgevuld; anderzijds kan het gaan om het gebruik van een preparaat door de patiënt. Hierbij is in de meeste gevallen de microbiologische zuiverheid in het geding, maar ook de chemische- of fysisch-chemische zuiverheid kan een rol spelen (bijv. gehalte conserveermiddelen en/of anti-oxidantia). Uiteindelijk dient het onderzoek een onderbouwing te geven voor de uiterste afleverdatum van het preparaat en/of de uiterste gebruiksdatum voor de patiënt.

Voor de microbiologische zuiverheid van geconserveerde preparaten wordt door de Ph.Eur. (Europese Farmacopee) een challenge-test beschreven. Voor FNA-preparaten is alleen bepaling van het kiemgetal een optie.

De uitvoering van versneld houdbaarheidsonderzoek, stress-onderzoek en onderzoek bij gesimuleerd gebruik valt buiten het bestek van dit artikel. De uitvoering van stabiliteitsonderzoek van FNA-preparaten is onderstaand vrijwel integraal weergegeven zoals dit is vastgelegd in het LNA-standaard werkvoorschrift.

* Stabiliteitsonderzoek voor FNA-preparaten

Voordat een voorschrift voor een nieuw FNA-preparaat definitief kan worden opgenomen in het FNA dient altijd een 'real-time' stabiliteitsonderzoek te worden uitgevoerd. Hierbij zijn in principe twee onderzoekers betrokken, één van de groep analyse en één van de groep bereiding.

1.1. Voorbereiding

1.1.1 Stel het aantal charges vast, dat op stabiliteit zal worden getest. Voor FNA-preparaten worden in de regel (in afwijking op de ICH-richtlijn) meestal niet meer dan 2 charges onderzocht. De chargegrootte van deze charges dient representatief te zijn voor de bereiding in de apotheek; beide charges dienen bij voorkeur vervaardigd te zijn met verschillende charges werkzaam bestanddeel en verpakt te zijn in de in het concept FNA-voorschrift aanbevolen verpakking. Het is niet altijd noodzakelijk dat ook verschillende charges hulpstoffen worden verwerkt; dit is ter beoordeling van de onderzoekers.

1.1.2 Stel de duur van het onderzoek vast.

De duur van het onderzoek omvat in principe de gehele verwachte houdbaarheidstermijn. Indien de resultaten dit (na extrapolatie) rechtvaardigen, kan echter al eerder een houdbaarheidstermijn worden opgegeven. Bij een verwachte houdbaarheidstermijn tot 2 jaar kan de houdbaarheidstermijn worden vastgesteld als de helft van deze periode is verstreken. Bij een verwachte houdbaarheidstermijn van meer dan 2 jaar dient het preparaat over 2/3 van deze periode te zijn gevolgd. In alle gevallen dient het onderzoek te worden voortgezet om de volledige houdbaarheidstermijn te kunnen onderbouwen.

1.1.3 Stel de condities vast waaronder de monsters worden bewaard.

In principe is dit conform de ICH-richtlijn $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en $60\% \text{ RH} \pm 5\%$. Monsters waarvoor een houdbaar-

heidstermijn 'in de koelkast' zal gelden, worden bewaard bij $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Bij preparaten in een verpakking die een absolute barrière vormt tegen waterdamp en bij preparaten die in de koelkast worden bewaard is een vaste relatieve vochtigheid niet noodzakelijk.

1.1.4 Stel, zo mogelijk aan de hand van tevoren vastgestelde specificaties, de te testen parameters vast.

In principe worden uiterlijk en organoleptische kenmerken altijd beoordeeld, evenals gehalte en percentage ontledingsproducten. De overige relevante fysisch-chemische parameters zijn sterk afhankelijk van de toedieningsvorm. Voor een aantal verschillende toedieningsvormen zijn in de Ph.Eur. kwaliteitseisen vermeld in het hoofdstuk 'Dosage Forms', waaruit specificaties kunnen worden afgeleid. Tenslotte kunnen uit de vigerende edities van de BP (British Pharmacopeia), de USP (United States Pharmacopeia) en de Japanse Farmacopee voor sommige preparaten specificaties worden afgeleid.

1.1.5 Stel het aantal meettijdstippen vast.

De onderzoeksfrequentie dient voldoende hoog te zijn om eventuele trends te kunnen signaleren. Wanneer echter uit literatuurgegevens blijkt dat de formulering voldoende stabiel is kan in sommige gevallen worden volstaan met een kleiner aantal meettijdstippen dan de ICH richtlijn aangeeft. Afhankelijk van de verwachte houdbaarheidstermijn resulteren bijvoorbeeld de volgende meettijdstippen:

houdbaarheidstermijn	meettijdstip (maanden)
tot 1 jaar	0, 3, 6, 9, 12
1-3 jaar	0, 3, 6, 12, 18, 24, 36
≥ 3 jaar	0, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, ...

1.1.6 Overweeg indien er meer dan twee verschillende sterkten zullen

worden onderzocht de mogelijkheid van 'bracketing'.

Door middel van bracketing worden alleen de relevante sterkten bij het stabiliteitsonderzoek betrokken, waardoor minder monsternames noodzakelijk zijn.

aantal sterkten	te analyseren monsters
1-2	beide
3-4	hoogste + laagste
> 4	hoogste + middelste + laagste

1.1.7 Overweeg indien er meer dan drie verschillende charges zullen worden onderzocht de mogelijkheid van 'matrixing'.

Matrixing is een mogelijkheid om door middel van een vooraf opgesteld analyseschema de omvang van het stabiliteitsonderzoek te beperken.

meet-tijdstip	te analyseren monsters
begin + eind	alle
overige	steekproefsgewijs aselect gekozen

1.1.8 Laat een zodanige hoeveelheid van het preparaat bereiden dat er voldoende monster is voor alle meettijdstippen, en verpak voor ieder meettijdstip een monster in een afzonderlijke verpakking. Houd rekening met een overmaat van 50% voor eventuele extra analyses en onvoorziene verliezen.

1.1.9 Documenteer de bereiding met een bereidingsprotocol. Nummer de protocollen in opklimmende volgorde.

1.2 Uitvoering

1.2.1 Trek op de vastgestelde meettijdstippen een nieuw monster conform standaard werkvoorschrift 'Monstername'.

1.2.2 Schrijf het monster in conform standaard werkvoorschrift 'Monsterregistratie'.

1.2.3 Stel voor het betreffende preparaat een analysevoorschrift (AVS) op, conform het standaard werkvoorschrift 'Analysevoorschrift opstellen'.

1.2.4 Verricht de analyses op de tevoren vastgestelde parameters. De analytische procedures dienen te zijn gevalideerd en voor de gehaldebepaling van het werkzame bestanddeel dient een stabiliteitsindicerende analysemethode gebruikt te worden; zie het standaard werkvoorschrift 'validatie analysemethoden'.

1.2.5 Ga indien gebruik wordt gemaakt van een relatieve bepalingsmethode bij ieder tijdstip na of de kwaliteit van de referentiestof opnieuw dient te worden vastgesteld. Bij referentiestoffen met hygroscopische eigenschappen dient dit altijd te gebeuren; in alle overige gevallen geschiedt dit in overleg met de onderzoeksleider.

1.2.6 Analyseer op elk meettijdstip de vastgestelde parameters. Wijk zo min mogelijk af van de voorgenomen meettijdstippen. Wijk in ieder geval niet meer af dan hieronder aangegeven:

meettijdstip	afwijking
tot 14 dagen	2 dagen
14 dagen-3 maand	7 dagen
3-12 maanden	14 dagen
> 12 maanden	1 maand

In principe worden de meettijdstippen op tijdstip $t=0$ door de bij het onderzoek betrokken analist zelf genoteerd en vastgelegd op het schema 'planning stabiliteitsonderzoeken'.

1.2.7 Beslis op tijdstip $t=0$ of de bij het houdbaarheidsonderzoek betrokken batches geschikt zijn om het onderzoek voort te zetten.

Indien reeds op $t=0$ bepaalde parameters bijna of geheel buiten specificaties liggen kan het in sommige gevallen zinvol zijn het onderzoek te staken.

Ga op ieder volgend meettijdstip na of voortzetting van het houdbaarheidsonderzoek relevant is.

1.2.8 Beslis indien op zeker meettijdstip meetresultaten worden gevonden die een onverwacht grote spreiding vertonen of niet in een logische lijn liggen met vorige meettijdstippen, zo nodig tot heranalyse volgens standaard werkvoorschrift 'Heranalyse'.

1.3 Rapportage

1.3.1 Vul per monster per meettijdstip een intern analyserapport in conform het standaard werkvoorschrift 'Analyserapport'. Vermeld onder "Herkomst" het nummer van het bereidingsprotocol.

1.3.2 Verzamel de resultaten per charge en per meettijdstip in een tabel en stel hiermee de onderzoeksleider van de taakgroep bereiding zowel tussentijds als na voltooiing van het stabiliteitsonderzoek op de hoogte van de stand van zaken.

1.3.3 Maak van de resultaten een samenvattend verslag en trek conclusies omtrent de uiteindelijke bewaarcondities en houdbaarheids termijn.

In principe wordt de houdbaarheids termijn zó geformuleerd, dat nog met zekerheid aan alle specificaties kan worden voldaan. In sommige gevallen zal het nodig zijn de vooraf geclaimde houdbaarheids termijn te herzien. In zeldzame gevallen zal het noodzakelijk zijn de samenstelling van het preparaat aan te passen, wat in de regel een nieuw stabiliteitsonderzoek vereist.

* Literatuur

1. EG Note for Guidance 'stability tests on active ingredients and finished products' (July 1988).
2. ICH-Guideline 'Stability testing of new drug substances and medicinal products' (27 October 1993).
3. Beijnen JH, Branje JPhA, Niel JCC van, Touw DJ. 'Protocol stabiliteitsonderzoek van geneesmiddelen in waterige oplossing', Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, 's-Gravenhage 1993.
4. Bolton S. Pharmaceutical Statistics. Practical and Clinical Applications. 1984, Marcel Dekker, Inc.
5. Connors KA. Chemical Stability of Pharmaceuticals. A Handbook for Pharmacists. 1986, New York-Chichester-Brisbane-Toronto-Singapore. John Wiley and Sons.
6. Grimm W. Stabilitätsprüfung in de Pharmacie. Theorie und Praxis. 1980, Der Pharmazeutische Betrieb. Band 28. Editio Cantor Aulendorf.
7. Grimm, W, Krummen K. Stability Testing in the EC, Japan and the USA. Scientific and regulatory requirements. APV paperback, Band 32. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
8. Grimm W. Cursusdocumentatie APV-cursus 'Stabilitätsprüfung Pharmazeutischer Zubereitungen', Oktober 1995.
9. Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. Phys Pharmacy, 3rd Ed. 1983. Philadelphia, Lea & Febiger.
10. Anoniem. Europese Farmacopee, ed. III, § 5.1.3. Efficacy of antimicrobial conservation. Raad van Europa, Straatsburg 1996.