

Stres testleri neden uygulanır?

- Etkin maddelerin kimyasal degradasyon mekanizmalarının belirlenmesi
- Degradasyon ürünlerinin tanımlanması
- Molekölün intrinsik stabilitesinin gösterilmesi
- Analitik yöntemlerin validasyonuna katkı sağlanması
- Dozaj formu formülasyonunun geliştirilmesi ve farmasötik işlemlerin belirlenmesinde yönlendirici olması
- Ambalaj materyali (etkin madde ve dozaj formu için) seçiminde yönlendirici olması

Formülasyon geliştirme aşamasında uygulanan testler

1. Yardımcı maddelerin stabiliteye etkisi
2. Kullanılan üretim yönteminin stabiliteye etkisi
3. Ambalajın stabiliteye etkisi

Stabilite testlerinin uygulanması řu řekildedir:

1-Etkin maddeye uygulanan stres testleri

2-Etkin maddede yapılan hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri

3-Formülasyon geliştirme aşamasında uygulanan testler

4-Bitmiş üründe yapılan hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri

(devam eden ve izleme stabilite testleri)

😊UZUN SÜRELİ STABİLİTE TESTLERİ

$$MKT = \frac{\Delta E_a / R}{\ln \left(\frac{e^{-\Delta E_a / RT_1} + e^{-\Delta E_a / RT_2} + \dots + e^{-\Delta E_a / RT_{12}}}{12} \right)}$$

MKT: Ortalama kinetik sıcaklık (°K)

T₁, T₂, ...T₁₂: Aylık ortalama sıcaklık (°K)

ΔE_a: Aktivasyon enerjisi (83.144 kJ.mol⁻¹)

R: Gaz sabiti (8.3143 J. mol⁻¹.°K⁻¹)

Küresel iklim bölgeleri

Bölge	MKT °C	Yıllık ortalama %BN
I.Bölge (Ilık iklim: UK, Rusya, Kuzey EUR, Kanada)	21	45
II.Bölge (Akdeniz iklimi: USA, JP, Güney EUR, Türkiye)	25 ★	60 ★
III.Bölge (Sıcak, kuru iklim: İran, Irak, Sudan)	30	35
IV.Bölge (Çok sıcak, nemli: Brezilya, Gana, Endonezya, Filipinler)	30	70

Saklama koşulu: Sıcaklık $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Bağıl nem $\%60 \pm 5 \text{ BN}$

😊 HIZLANDIRILMIŞ STABİLİTE TESTLERİ

Saklama koşulu: Sıcaklık $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ Bağıl nem $\%75 \pm 5 \text{ BN}$
Ara koşul*: Sıcaklık $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ Bağıl nem $\%65 \pm 5 \text{ BN}$

Önemli değişiklik: Bir etkin madde için önemli değişiklik, spesifikasyonlarını karşılamasında başarısız olma durumudur.

Bir ilaç için önemli değişiklik ise şöyle tanımlanmaktadır:

1-Başlangıçtaki ilaç miktarında %5'lik bir değişme veya biyolojik ya da immünolojik yöntemler kullanıldığında potens için verilen kabul kriterinin karşılanamaması

2-Herhangi bir degradasyon ürününün kabul kriterini aşması

3-Görünüm, fiziksel özellikler ve fonksiyon testleri için kabul kriterlerinin karşılanamaması

4-pH değeri için kabul kriterinin karşılanamaması

5-12 dozaj biriminde çözünme testi yapıldığında kabul kriterinin karşılanamaması



European Medicines Agency

August 2003
CPMP/ICH/2736/99

ICH Topic Q 1 A (R2)
Stability Testing of new Drug Substances and Products

Step 5

**NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING:
STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS
(CPMP/ICH/2736/99)**



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 17 December 2003
CPMP/QWP/122/02, rev 1

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**GUIDELINE ON STABILITY TESTING:
STABILITY TESTING OF EXISTING ACTIVE SUBSTANCES
AND RELATED FINISHED PRODUCTS**

Hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite test koşulları (Etkin madde ve ilaç/dozaj formu)

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

**If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.

Yeni ilaç
ve yeni
e.m.

Study	Storage condition	Minimum time period covered data at submission
Long term*	25° C ± 2° C/60% RH ± 5% RH or 30° C ± 2° C/65% RH ± 5% RH	6 months (option a) 12 months (option b) e.m. 6 ay
Intermediate	30° C ± 2° C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40° C ± 2° C/75% RH ± 5% RH	6 months

* It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25° C ± 2° C/60% RH ± 5% RH or 30° C ± 2° C/65% RH ± 5% RH. In the latter case, no additional data under intermediate conditions will have to be generated.

Mevcut
ilaç ve
mevcut
e.m.

Buzdolabında saklanması planlanan etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	5°C ± 3°C	12 months
Accelerated	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 months

Yeni ilaç
ve e.m.

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	5° C ± 3° C	6 months (option a) 12 months (option b) e.m. 6 ay
Accelerated	25° C ± 2° C/60% RH ± 5% RH	6 months

Jenerik ilaç
ve mevcut
e.m.

Derin dondurucuda saklanması planlanan
etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	- 20°C ± 5°C	12 months

Yeni ilaç ve e.m.

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	-20° C ± 5° C	6 months (option a) 12 months (option b) e.m. 6 ay

Jenerik ilaç ve e.m.

Hızlandırılmış stabilite testi için(bir seride):
Sıcaklık $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ve $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$



Yarı geçirgen kaplarda ambalajlanan (su bazlı) ürünler için saklama koşulları

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	25° C ± 2° C/40% RH ± 5% RH or 30° C ± 2° C/35% RH ± 5% RH	6 months (option a) 12 months (option b)
Intermediate	30° C ± 2° C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40° C ± 2° C/not more than (NMT) 25% RH	6 months

Yeni ilaç

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term	25° C ± 2° C/40% RH ± 5% RH or 30° C ± 2° C/35% RH ± 5% RH	6 months (option a) 12 months (option b)
Intermediate	30° C ± 2° C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40° C ± 2° C/not more than (NMT) 25% RH	6 months

Mevcut ilaç

Test süreleri

Test sıklığı

Seri sayısı

Etiketleme

- *25°C altında oda sıcaklığında saklayınız.*
- *2-8°C arasında buzdolabında saklayınız, dondurmayınız.*
- *-15°C ile -25°C arasında dondurucuda saklayınız.*

- **Raf ömrü:***Bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün önerilen kap/ kapak sistemi içinde uygun koşullarda saklandığında belirli sayıda seri üzerinde yapılan stabilite çalışmaları ile tespit edilen spesifikasyonlarına uygun olmasının beklendiği zaman süresidir.*
- **Son kullanma tarihi:** *Bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün ambalajı veya etiketi üzerinde yer alan son kullanma tarihi, uygun koşullarda saklandığı takdirde maddenin veya ilacın spesifikasyon limitleri içinde kalmasının beklendiği süreyi kapsayan ve her seri için üretim tarihi üzerine raf ömrü süresinin eklenmesi ile belirlenen tarihtir.*
- **Kullanım sırasında stabilite**

- **Yeniden test etme (re-test) süresi:** *Belirtilen koşullar altında saklandığı takdirde etkin maddenin spesifikasyon limitleri içinde kaldığı zaman periyodudur. Bu süre sonunda etkin madde yeniden test edilmelidir.*
- **Yeniden test etme (re-test) tarihi:** *Bir etkin maddenin hâlâ kullanıma uygun olduğunu garanti altına almak için tekrar inceleneceği tarihtir (imal tarihi+yeniden test etme süresi)*



European Medicines Agency

May 2000
CPMP/ICH/367/96

ICH Topic Q 6 A
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and
New Drug Products: Chemical Substances

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND
ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG
PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES
(CPMP/ICH/367/96)

Etkin madde

- Organoleptik kontroller
- Tanımlama
- Miktar tayini
- Safsızlıklar
- Fizikokimyasal özellikler
- Partikül çapı
- Polimorfik formları
- Kiral etkin maddeler
- Su içeriği
- İnorganik safsızlıklar
- Organik solvan kalıntısı
- Mikrobiyal kalite

Dozaj formlarının genel spesifikasyonları

- Organoleptik kontroller

Dozaj formu içinde etkin maddeye ilişkin olarak;

- Tanımlama
- Miktar tayini (içerik tektürlülüğü)
- Safsızlıklar
- Kiral safsızlıklar

Tabletler ve kaplanmış tabletler

- Çözünme
- Dağılma
- Sertlik, friabilite
- Kütle tektürlülüğü
- Su içeriği
- Mikrobiyal kalite
- Kaplı tabletlerde solvan kalıntısı

Kapsüller

- Çözünme
- Dağılma
- Kütle tektürlülüğü
- Su içeriği
- Mikrobiyal kalite

Oral sıvılar (çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar) ve rekonstitüsyon yapılan tozlar ve granüller

1. Kütle tektürlülüğü
2. pH
3. Mikrobiyal kalite
4. Koruyucu / prezervatif içeriği
5. Antioksidan içeriği
6. (Kap veya kapaktan) Ekstre içeriği
7. Alkol içeriği /formülde yer alıyorsa)
8. Redispersibilite (sediment oluşumu açısından)
9. Reolojik özellikler
10. Partikül büyüklüğü dağılımı (süspansiyonlar)*
11. Çözünme (süspansiyon ve kuru toz resüspansiyon)*
12. Rekonstitüsyon süresi (toz ve granüller için)
13. Su içeriği (toz ve granüller için)

Parenteral ilaçlar

1. Kütle tektürlülüğü
2. pH
3. Sterilite
4. Endotoksin / pirojenite
5. Partiküler kontaminasyon
6. Su içeriği (liyofilize ve kuru toz halinde olanlar)
7. Antimikrobiyal prezervatif içeriği
8. Antioksidan içeriği
9. (Kap veya kapaktan) Ekstre içeriği
10. Salım sistemlerinin fonksiyon testi
11. Ozmolarite (LVP için)
12. Partikül büyüklüğü dağılımı (enjektabl süspansiyonlar için)
13. Redispersibilite (enjektabl süspansiyonlar için)

Rekonstitüsyon için

14. Rekonstitüsyon süresi
15. Rekonstitüsyondan sonra: Organoleptik kontrol

İçerik ve kütle tektürlülüğü
Partikül büyüklüğü dağılımı
Endotoksin / pirojenite
Sterilite

Suppozituarlar

- Kütle tektürlülüğü
- Çözünme
- Dağılma
- Erime aralığı testi
- Mikrobiyal kalite
- Sertlik

Deriye uygulanan dozaj şekilleri

- Uygulanan hacim veya kütle
- pH
- Prezervatif içeriği
- Antioksidan içeriği
- Mikrobiyal kalite

Transdermal sistemler

- İlaç salım hızı
- Sızdırma
- Soyma ve yapışma kuvveti
- Mikrobiyal kalite

Göz preparatları

- *Çözelti formu
- *pH
- *Ozmolarite
- *İçerik ve kütle tektürlülüğü
- *Prezervatif içeriği
- *Sterilite

Süspansiyon, emülsiyon, merhem formları, endotoksin testi hariç enjeksiyonluk süspansiyon ve emülsiyonlar ile deriye uygulanan merhemlerle aynıdır. Kullanım süresi de ayrıca stabilite testleri ile belirlenmeli ve etiketinde yazılmalıdır.

Kulak preparatları

- pH
- İçerik ve kütle tektürlülüğü
- Sterilite

Burun damlaları, spreyleri ve yıkama çözeltileri

- Kütle tektürlülüğü
- uygulama dozu homojenliği
- pH
- Sterilite

Aerosoller ve ölçülü doz inhalerler

1. Ventil fonksiyon testi
2. pH
3. Partikül büyüklüğü
4. Kütle
5. Ambalaj aşınma ve sızdırması
6. Kosolvan miktar tayini
7. Su içeriği
8. Ölçülü doz aerosollerde doz tekdüzeliği
9. Mikrobiyal kalite

Atomizer ve nebülizörler

10. Prezervatif içeriği

Kuru toz inhalerler

11. Aerodinamik partikül büyüklüğü dağılımı
12. Püskürtülen veya inhale edilen doz tekdüzlülüğü