

Obsah

Predhovor	9
-----------------	---

1. kapitola

Historický vývoj štúdií stability (PharmDr. Pavol Beňo, CSc.)	11
1.1. Historický vývoj	11
1.2. Vývoj v Slovenskej republike a v Českej republike	19
1.3. Literatúra	23
Stabilita liečiv a liekov (RNDr. Eva Truplová, CSc.)	28
1.4. Definície stability	31
1.5. Vymedzenie pojmov	32
1.6. Literatúra	35

2. kapitola

Princípy a systém testov stability (PharmDr. Pavol Beňo, CSc.)	36
2.1. Systém testov stability	37
2.2. Výber šarží	41
2.3. Počet šarží	43
2.4. Skladovacie podmienky	44
2.4.1. Skladovacie podmienky pre dlhodobé testy	45
2.4.2. Skladovacie podmienky pre zrýchlené testy	49
2.5. Doba trvania testov stability	50
2.6. Kontrolné intervaly	51
2.7. Obaly	52
2.8. Parametre kvality	58
2.8.1. Parametre kvality liečiv	59
2.8.2. Parametre kvality liekových foriem	60
2.8.3. Parametre kvality fytofarmák	63
2.9. Špecifikácie	64
2.10. Analytické metódy	66
2.10.1. Nečistoty	70
2.11. Vyhodnotenie výsledkov	73
2.11.1. Údaje o uchovávaní	76
2.12. Požiadavky regulačných autorít	78
2.13. Literatúra	84

3. kapitola

Faktory ovplyvňujúce stabilitu liečiv a liekov (RNDr. Eva Truplová, CSc.)	87
3.1. Vnútorné faktory stability	87
3.1.1. Chemické a fyzikálne zmeny liečiv ovplyvňujúce stabilitu liečiv	88
3.2. Pomocné látky v liekoch	92
3.2.1. Vplyv pomocných látok na stabilitu liečiv a liekov	93
3.2.2. Interakcie liečivo – pomocná látka	94

3.2.3.	Ďalšie interakcie	96
3.2.4.	Ďalšie vplyvy	99
3.3.	Možnosti stabilizácie liekov	102
3.3.1.	Stabilizácia liečiv	102
3.3.2.	Stabilizácia liekovej formy	104
3.3.3.	Mikrobiologická stabilizácia	104
3.3.4.	Biologická stabilizácia	105
3.4.	Literatúra	107

4. kapitola

Vykonávanie testov stability (PharmDr. Pavol Beňo, CSc.)	109
4.1. Testy stability liečiv	110
4.2. Zrýchlené testy stability	113
4.3. Dlhodobé testy stability	117
4.4. Postupy znižujúce rozsah štúdií stability	121
4.4.1 Braketovanie	122
4.4.2 Matricovanie	124
4.5. Testy stability pri zmenách v registrácii	128
4.6. Testy stability liekov pri ich používaní	131
4.7. Testy stability fytofarmák	132
4.8. Testy stability biotechnologických prípravkov	139
4.9. Literatúra	140

5. kapitola

Validácia analytických metód (RNDr. Valéria Ostrovská, CSc.)		143
5.1.	Úvod	143
5.2.	Stratégia validácie analytickej metódy	145
5.3.	Validačné parametre	146
5.3.1.	Správnosť	148
5.3.2.	Presnosť	151
5.3.3.	Selektivita	152
5.3.4.	Detekčný limit	157
5.3.5.	Kvantitatívny limit	158
5.3.6.	Linearita	160
5.3.7.	Rozsah	163
5.3.8.	Odolnosť	164
5.3.9.	Robustnosť	165
5.3.10.	Stabilita	167
5.4.	Test spôsobilosti chromatografického systému	168
5.5.	Validačná správa	170
5.6.	Revalidácia analytickej metódy	171
5.7.	Literatúra	172

6. kapitola

Využitie reakčnej kinetiky pri štúdiu stability (doc. RNDr. Mária Stankovičová, CSc.)	173
6.1. Úvod	173

6.2.	Základné pojmy	174
6.2.1.	Rýchlosť reakcie	174
6.2.2.	Rýchlostná konštanta	175
6.2.3.	Poriadok reakcie	175
6.2.4.	Molekularita reakcie	176
6.3.	Kinetické rovnice	176
6.3.1.	Reakcie prvého poriadku	176
6.3.2.	Reakcie druhého poriadku	177
6.3.3.	Reakcie pseudo-prvého poriadku	178
6.3.3.1.	Príklad výpočtu	178
6.3.4.	Reakcie nultého poriadku	180
6.3.5.	Reakcie zlomkového poriadku	182
6.3.6.	Určenie poriadku reakcie	183
6.3.7.	Porovnanie reakcií nultého, prvého a druhého poriadku	184
6.3.7.1.	Príklad výpočtu	184
6.4.	Kinetika komplexných reakcií	187
6.4.1.	Vratné reakcie	187
6.4.1.1.	Príklad výpočtu	188
6.4.2.	Paralelné reakcie	188
6.4.3.	Následné reakcie	189
6.4.4.	Reťazové reakcie	191
6.5.	Vplyv teploty na rýchlosť reakcie	192
6.5.1.	Aktivačná energia	192
6.5.1.1.	Príklad výpočtu	193
6.5.2.	Hodnota Q_{10}	194
6.5.2.1.	Príklad výpočtu	195
6.5.3.	Niektoré problémy využitia hodnôt E_A a Q_{10} v štúdiách stability	196
6.5.4.	Metódy riešenia lineárnych rovníc v štúdiách stability	198
6.6.	Vplyv iónovej sily a dielektrickej konštanty na rýchlosť reakcie	199
6.6.1.	Vplyv iónovej sily	199
6.6.2.	Vplyv dielektrickej konštanty	200
6.7.	Kyslá a bázická katalýza	200
6.8.	Vplyv svetla	203
6.9.	Neizotermické testy stability (PharmDr. Pavol Beňo, CSc.)	204
6.10.	Literatúra	207

7. kapitola

Smernice (PharmDr. Pavol Beňo, CSc.)	210
7.1. Smernice CPMP/ICH pre humánne liečivá a lieky	210
7.1.1. Všeobecné smernice	210
7.1.2. Smernice pre liečivá	211
7.1.3. Smernice pre lieky	213
7.2. Smernice CPMP/ICH pre biotechnologické prípravky	216
7.3. Smernice CVMP/VICH pre veterinárne liečivá a lieky	218
7.3.1. Všeobecné smernice	218
7.3.2. Smernice pre liečivá	219

7.3.3.	Smernice pre lieky	220
7.4.	Európske smernice	222
7.4.1.	Kvalita	222
7.4.2.	Biotechnológia	223
7.4.3.	Kvalita veterinárnych liekov	224
7.5.	Registračná dokumentácia	225
7.5.1.	Part II - Chemical, Pharmaceutical and Biological Documentation NTA Volume 2B (Edition 1998) versus EU CTD (NTA Volume 2B, Edition 2001)	225
7.5.2.	EU CTD (NTA, Volume 2B, Edition 2001) versus NTA Volume 2B (Edition 1998); Module 3 - Quality	228
7.6.	Pokyny SÚKL, ČR	231
7.7.	Predpisy platné v SR	233
Vecný register (PharmDr. Pavol Beňo, CSc., RNDr. Eva Truplová, CSc.)		234