

Ad MIKROBIOLOŠKA STABILNOST DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA UČINKOVITOST

- Intrinzična učinkovitost konzervansa**
- Ključna je koncentracija konzervansa v vodni fazi in ustrezna oblika**
 - Primerna topnost
 - V dvofaznih sistemih primerna porazdelitveni koeficient (K_w^0) in volumsko razmerje med oljno in vodno fazo (ϕ), kar določa koncentracijo v vodni fazi (C_w):

- Vloga koloidov, delcev v suspenzijah in embalažah na učinkovitost konzervansa** lahko veže
- Vpliv tehnološkega postopka izdelave na ustrezeno vgradnjo in koncentracijo v farmacevtski obliki**

pH miljeja

- Pri mnogih bistveno vpliva na protimikrobnou aktivnost

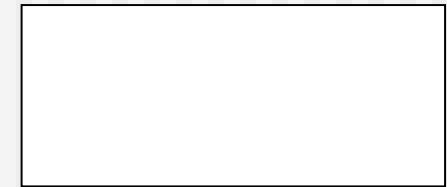
Npr. fenoli in karboksilne kisline običajno učinkovitejši pri nižjih pH, kvarterne amonijeve spojine v nevtralnem

- Vpliv na topnost/porazdelitev in stabilnost konzervansa

Koncentracijski koeficient (η)

- C_1 in C_2 predstavljata uporabljeni koncentraciji ter t_1 in t_2 časa uničenja enakega deleža MO

Npr. fenol ca. 6, organske kisline ca. 3



- Velika vrednost pomeni hiter porast/upad učinkovitosti

Temperaturni koeficient (Q_{10})

- t_1 in t_{T+10} pomenita časa uničenja enakega deleža MO

- Funkcija konzervansa in temperature

- Običajno med 2 in 5



REGULATORNI ASPEKTI VKLJUČEVANJA KONZERVANOV V FARMACEVTSKE IZDELKE

■ **EMEA CPMP (2003): NOTE FOR EXCIPIENTS, ANTIOXIDANTS AND ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT**

- **Namen vključevanja antioksidantov in konzervanov**
- **Vključevanje teh substanc samo, kadar je to potrebno**
 - Navedba razlogov, učinkovitosti, varnosti, kontrolne metode in označevanja
 - Upoštevanje različnih smernic (predvsem ICH Q6A)
 - Največje tveganje pri raztopinah, suspenzijah in emulzijah
 - Dokazovanje učinkovitosti konzervansa se izvaja med razvojem izdelka, predvsem med testiranjem stabilnosti in ob koncu predlaganega roka uporabnosti

SPECIFIKACIJE MIKROBIOLOŠKE KAKOVOSTI (STABILNOSTI)

- ICH Q6A: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES

- Specifični testi/kriteriji (*za substanco in izdelek*)

- Vsebnost vode
 - Mikrobiološke limite

Navedba mikrobiološke kakovosti mora biti v skladu s Ph. klasifikacijo in na osnovi Ph. postopkov

Tip testiranja in kriteriji sprejemljivosti naj bodo podani z ozirom na naravo produkta, načina izdelave in namena uporabe

ICH Q6A – postavitev specifikacij

- **Odločitveno drevo:** MICROBIOLOGICAL QUALITY ATTRIBUTES OF DRUG SUBSTANCE AND EXCIPIENTS
 - Postavitev ustreznih kriterijev in načina testiranja mikrobiološke kakovosti v primeru možnosti mikrobiološke kontaminacije
- **Odločitveno drevo:** MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES OF NON-STERILE DRUG PRODUCTS
 - Postavitev ustreznih kriterijev in načina testiranja mikrobiološke kakovosti glede na farmacevtsko obliko in njeno protimikrobno učinkovitost
 - V primeru vključenih konzervansov postavitev kriterijev za njihovo vsebnost