


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_v^0) in volumsko razmerje med oljno in vodno fazo (ϕ), kar določa koncentracijo v vodni fazi (C_w):

- **Vloga koloidov, delcev v suspenzijah in embalaža, na katero se konzervans lahko veže**
- **Vpliv tehnološkega postopka izdelave na ustrezno vgradnjo in koncentracijo v farmacevtski obliki**

□ pH miljeja

- Pri mnogih bistveno vpliva na protimikrobno 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_T in t_{T+10} pomenita časa uničenja enakega deleža MO

- Funkcija konzervansa in temperature

- Običajno med 2 in 5



REGULATORNI ASPEKTI VKLJUČEVANJA KONZERVANSOV 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 konzervansov**
 - **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 – postavitve specifikacij

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