Izazovi razvoja kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama

Cindrić, Violeta

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:469657

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Violeta Cindrić

IZAZOVI RAZVOJA KOMBINIRANIH PROIZVODA U NAPUNJENIM ŠTRCALJKAMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

PSS Studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: Dr.sc.Biserka Cetina-Čižmek

Specijalistički rad obranjen je dana 14. srpnja 2017. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. **prof. dr.sc Jelena Filipović-Grčić**

   Sveučilište u Zagrebu

   Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. **dr.sc Biserka Cetina-Čižmek, znanstvena savjetnica**

   PLIVA Hrvatska d.o.o.

3. **dr.sc. Marjana Dürrigl, znanstvena suradnica**

   PLIVA Hrvatska d.o.o.

Rad ima 59 listova.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je u okviru Poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu u Zagrebu.

Na odabir teme završnog rada najviše je utjecao moj dosadašnji rad u farmaceutskoj industriji u Istraživanju i razvoju gotovih farmaceutskih oblika, prvenstveno parenteralnih kombiniranih proizvoda te spoznaja o kompleksnosti i potrebi za umrežavanjem interdisciplinarnih timova pri razvoju takvih proizvoda.

Ovim istraživanjem proširila sam svoje znanje na području razvoja kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama, s ciljem da ovo područje približim svojim suradnicima i kolegama.

Želim se zahvaliti svima koji su posredno ili neposredno pridonijeli nastanku ovog rada, prvenstveno svojoj mentorici, kolegama, prijateljima i obitelji na podršci i strpljenju.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je opisati izazove razvoja kombiniranih lijekova u obliku napunjenih štrcaljki. Pri tome, opisati će se štrcaljke kao jedan od sastavnih elemenata kombiniranog proizvoda te će se dati uvid u problematiku razvoja formulacija i stabilnosti kombiniranih proizvoda. Dati će se pregled trenutnih regulatornih smjernica za kombinirane proizvode te će se opisati najvažniji čimbenici koji utječu na djelotvornost, neškodljivost i primjenu ovakvog tipa ljekovitih proizvoda. Poseban naglasak staviti će se na ispitivanje ljudskog čimbenika pri korištenju proizvoda u napunjenim štrcaljkama na siguran i ispravan način. Krajnji cilj ovog rada je objediniti interdisciplinarne aspekte razvoja kombiniranih proizvoda obzirom na njihov veliki potencijal i sve veću tržišnu prisutnost.

MATERIJALI I METODE

Plan izrade ovog rada obuhvaća pregled trenutno dostupne literature: međunarodnih standarada i smjernica Europske unije (EMA – European Medicines Agency) i Sjedinjenih američkim državama (FDA – Food and Drug Administration), materijala koje izdaju nadležne državne i međunarodne institucije (prezentacije) te znanstvenih članaka vezanih uz razvoj kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama. Zbog specifičnosti tematike, koristiti će se i dostupni materijali s prezentacija održanih na relevantnim kongresima i seminarima koji opisuju razvoj kombiniranih proizvoda s aspekta stabilnosti formulacija i funkcionalnosti medicinskih naprava te njihove upotrebljivosti za krajnjeg korisnika.

REZULTATI

Glavni čimbenici koje je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama su:

a) Specifičnosti formulacije lijeka
b) Specifičnosti štrcaljki
c) Ljudski čimbenik u primjeni lijeka

Tijekom razvoja kombiniranog proizvoda u napunjenim štrcaljkama potrebno je ispitati međusobni utjecaj formulacije i spremnika, u smislu njihove kompatibilnosti te funkcionalnost napunjene štrcaljke za učinkovitu i sigurnu upotrebu.

Kritični faktor za osiguranje odgovarajućeg dizajna injekcijskih kombiniranih proizvoda je formativna studija ljudskog čimbenika koja se pokazala s iznimno bitnom za razvoj dostavnog spremnika. Dizajn dostavnog spremnika koji će rezultirati optimalnim korištenjem kombiniranog proizvoda osigurava se testiranjem, analizom i validacijom ljudskog čimbenika.

ZAKLJUČAK

Razvoj farmaceutskih oblika u napunjenim štrcaljkama je vrlo kompleksan, dugotrajan i interdisciplinarni postupak kojim je potrebno potvrditi kakvoću razvijenog oblika, kao i učinkovitost i sigurnost primjene od strane krajnjeg korisnika. Pri razvoju ovakvih oblika lijekova je potrebno uzeti u obzir specifičnosti formulacije i spremnika za formulaciju te potvrditi njihovu međusobnu kompatibilnost i ispravnu primjenu ispitivanjem ljudskog čimbenika.

Razvoj proizvoda u napunjenim štrcaljkama je umnogome kompleksniji od razvoja proizvoda u standardnom pakiranju, poput bočica i ampula, jer u ovom slučaju spremnik služi kao primarna ambalaža koja mora zadovoljiti i uvjete funkcionalnosti tijekom cijelog roka valjanosti proizvoda.

Razvoj proizvoda u napunjenim štrcaljkama uključuje i provođenje studija ljudskog čimbenika koje imaju pozitivni učinak na djelotvornost i neškodljivost kombiniranog proizvoda te na smanjenje tržišnih reklamacija, korisničkih prigovora i modifikacija nakon dobivenog odobrenja novog proizvoda. Studije ljudskog čimbenika daju uvid i u tržišnu prednost nekog proizvoda, obzirom na korisničke dojmove o kombiniranom proizvodu.

SUMMARY

OBJECTIVES

The objective of this work is to describe development of combination product in the prefilled syringes. Accordingly, description of the syringes as main constituent element and development challenges on formulation and stability of combination products will be provided. An overview of regulatory guidance and most significant factors influencing safety, efficacy and usability will be described. Special emphasis will be put on human factors during prefilled syringe use on safe and efficient manner. The main goal is to present interdisciplinary approach during combination product development taking into account their high potential and growing market presence.

MATERIALS AND METHODS

The layout of this work comprises overview of currently available literature: international standards and guidance from European regulatory agency (EMA – European Medicines Agency) and United States regulatory agency (FDA – Food and Drug Administration), literature from international institutions (presentations) and scientific articles related to development of combination products in prefilled syringes. Due to specific subject matter, available scientific data from relevant seminars and conferences with the related topic of combination product development, especially formulation stability, medical device functionality and usability for end user will be utilized.

RESULTS

Main factors important for development of combination product in prefilled syringes are:

a) Drug formulation specificity
b) Syringe specificity
c) Human factors in drug product use

During development of combination product in prefilled syringes evaluation on interaction between formulation and device is necessary, meaning their compatibility and functionality of filled syringes for safe and effective use.

Critical element for ensuring suitable syringe design for injectable combination product is human factors formative study, which is shown to be essential for medical device development. Design of the medical device that will result in optimal usage of combination product is assured by testing, analysis and validation of human factors.

CONCLUSION

Development of combination product in prefilled syringes is complex, long lasting, interdisciplinary process which should result in suitable drug formulation quality, and safe and effective use of final drug product by the end user. During development the drug formulation and device specificity should be taken into account, their compatibility should be confirmed and correct application should be proven by testing human factors.

Development of combination product in prefilled syringes is more complex than drug product development in traditional presentations like vials or ampoules, due to medical device serving as primary packaging which needs to insure functionality of the drug product during its shelf life.

Development of combination product in prefilled syringes consists of human factors studies which are beneficial for safe and effective use of the drug product resulting in less product recalls, user complaints and modifications of marketed products. Human factors study evaluations give insides on market competitive advantage based on user impressions on specific combination product.

Sadržaj

1. Uvod i pregled područja ispitivanja 1
2. Cilj istraživanja 3
3. Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi 6
3.1. Sastavni dijelovi štrcaljki 7
3.1.1. Tijelo štrcaljke 7
3.1.2. Glava štrcaljke 9
3.1.3. Čep i klip 11
3.2. Postupak aseptičkog punjenja i čepljenja štrcaljki 12
3.3. Igle 12
3.4. Funkcionalnost štrcaljki 15
3.4.1. Viskoznost formulacije 16
4. Rasprava 18
4.1. Silikonizacija štrcaljki 19
4.2. Postupci nanošenja silikona 19
4.3. Ispitivanje silikonskog sloja 22
4.4. Ispitivanje sila u štrcaljkama 23
4.5. Kompatibilnost 25
4.5.1. Ekstrahirane i izlučene tvari 26
4.5.2. Volfram 30
4.5.3. Silikonsko ulje 31
4.5.4. Adhezivi i nehrđajući čelik 32
4.6. Plastične štrcaljke 32
4.7. Regulatorni aspekti 34
4.8. Analiza rizika pri odabiru štrcaljke za kombinirani proizvod 37
4.9. Ljudski čimbenik 39
4.9.1. Profil korisnika 45
4.9.2. Profil korisničkog okružja 45
4.9.3. Korisničko sučelje 46
4.9.4. Studije ljudskog čimbenika 47
5. Zaključak 51
6. Literatura 53
7. Životopis 56

1. Uvod i pregled područja ispitivanja

Kombinirani proizvod je proizvod koji se sastoji od dvije ili više reguliranih komponenti, međusobno povezanih na način da čine jedinstveni entitet [1, 2]. Jedan od takvih primjera su proizvodi u napunjenim štrcaljkama. Popularnost proizvoda u napunjenim štrcaljkama počinje u kasnim 1980. godinama kada je na europsko tržište plasiran heparin u štrcaljki. Od tada, napunjene štrcaljke postaju sve popularnija primarna ambalaža prvenstveno zahvaljujući svojim prednostima u odnosu na tradicionalna pakiranja parenteralnih proizvoda koje se prije svega očituju u njihovoj jednostavnosti upotrebe [3, 4]. U većini slučajeva ovakav tip proizvoda je spreman za upotrebu bez ikakve prethodne manipulacije što je od iznimnog značaja kako medicinskom osoblju, tako i pacijentima koji samo-administriraju lijek. Obzirom na sve veći broj pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti te sve starije populacije, posebno u zapadnoeuropskim zemljama, sve je i veća potreba za proizvodima koji se administriraju parenteralnim putem [5]. Pri tom je značajno da parenteralni proizvodi za liječenje kroničnih oboljenja budu u prikladnoj ambalaži kako bi ih pacijenti mogli samostalno koristiti, čime se u konačnici rasterećuje i zdravstveni sustav. Stoga je sve veći broj kombiniranim proizvoda u napunjenim štrcaljkama. Rastuću popularnost kombiniranih proizvoda prate i sve složeniji regulatorni zahtjevi [2,6].

Štrcaljke napunjene otopinom lijeka imaju brojne prednosti pred tradicionalnim pakiranjem parenteralnih proizvoda u bočice ili ampule. Štrcaljke zahtijevaju vrlo malo predoziranje tekućeg ljekovitog oblika što je posebno poželjno za iznimno skupe lijekove jer se na taj način smanjuje gubitak neiskorištenog lijeka, kao što je slučaj pri korištenju klasičnim bočica. Poželjne su i za korištenje za kontrolirane supstancije, npr. morfij. Potrebno je manje vremena za administraciju jer su pred-napunjene točnom dozom. Napunjene štrcaljke smanjuju i rizike od kontaminacije česticama i mikrobiološke kontaminacije, posebno u slučajevima kada je štrcaljka opremljena s trajno pričvršćenom iglom [3].

Obzirom da je za primjenu lijeka potreban i spremnik, razvoj ovakvog tipa kombiniranih farmaceutskih oblika je vrlo kompleksan, dugotrajan i skup proces kojim je potrebno potvrditi učinkovitost i sigurnost primjene, kao i kakvoću lijeka. Potrebno je dokazati odgovarajuća svojstva formulacije lijeka te oslobađanje propisane doze lijeka, posebno u slučajevima pripravaka produljenog djelovanja, uzimajući u obzir i ispravnu primjenu lijeka od strane krajnjeg korisnika, odnosno ljudski čimbenik [7, 8].

2. Cilj istraživanja

Štrcaljke napunjene otopinom lijeka i spremne za upotrebu imaju brojne prednosti pred klasičnim pakiranjem parenteralnih lijekova. Njihovo pakiranje je uobičajeno maleno pa je samim time jednostavno za distribuciju i nošenje te ne zauzima puno prostora. Štrcaljke zahtijevaju vrlo malo predoziranje tekućeg ljekovitog oblika što je posebno poželjno za iznimno skupe lijekove jer se na taj način smanjuje gubitak neiskorištenog lijeka, kao što je slučaj pri korištenju klasičnim bočica. Poželjne su i za korištenje za kontrolirane supstancije, npr. morfij. Potrebno je manje vremena za pripremu i administraciju jer su pred-napunjene točnom dozom lijeka [3].

Pred-napunjene štrcaljke smanjuju i rizik od kontaminacije, posebno u slučajevima kada je štrcaljka opremljena s trajno pričvršćenom iglom. Na primjer, upotreba klasičnih bočica s lijekom može imati više koraka prije primjene lijeka. Od najjednostavnijeg primjera kada je potrebno špricom izvući otopinu iz bočice do onog kada je potrebno iz jedne bočice izvući otapalo, ubrizgati ga u bočicu s liofiliziranim proizvodom, pričekati potpuno otapanje i slijeganje pjene rekonstituiranog liofilizata te ponovno izvući rekonstituiranu otopinu iz bočice za primjenu na pacijentu. Što je veći broj koraka u pripremi parenteralnog lijeka to je i veća mogućnost kontaminacije, bilo da se radi o stranim česticama ili mikroorganizmima [3].

Smanjenje vremena pripreme lijeka za primjenu je posebno bitno kod lijekova za životno ugrožena stanja [9]. Napunjene štrcaljke su zasebno označene što olakšava primjenu od strane medicinskog osoblja te smanjuje mogućnost doziranja krivog lijeka, doziranja krive doze, pogrešnog izračuna doze i krivog otapala što se može dogoditi u svakodnevnoj bolničkoj praksi. Popularnost napunjenih štrcaljki je uglavnom povezana s prednostima ovakvih oblika lijekova koje se prvenstveno očituje u jednostavnosti primjene, kako za medicinsko osoblje , tako i za pacijente koji samo-administriraju lijek.

Unatoč brojnim prednostima, pri razvoju lijekova u napunjenim štrcaljkama potrebno je sagledati i njihove nedostatke. Jedan od nedostataka napunjenih štrcaljki je cijena, koja je značajnije veća nego za klasične bočice, stoga se najčešće koriste za visokoprofitne lijekove. Za punjenje i zatvaranje štrcaljki je potrebna posebna proizvodna oprema, što zahtjeva dodatna znanja i ulaganja od strane farmaceutske industrije u inženjering i održavanje proizvodnih pogona [3]. Staklene štrcaljke se oblažu silikonom s nutarnje strane što može biti kritično pri razvoju proteinskih lijekova, gdje slobodni silikon u štrcaljki može uzrokovati agregaciju proteina. Nekompatibilnosti i interakcije su moguće i s ostatnim volframom i adhezivima koji se koriste za izradu otvora za umetanje igle te osiguranje položaja igle unutar vršnog dijela na tijelu štrcaljke.

Uslijed navedenih prednosti i nedostataka kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama, težište ovog specijalističkog rada stavljeno je na sastavne dijelove štrcaljki i njihove specifičnosti koje je potrebno uzeti u obzir tijekom razvoja proizvoda. Cilj je izdvojiti ključne postupke i procese pri razvoju i procjeni kvalitete proizvoda, te načine procjene i osiguranja učinkovitosti i sigurnosti njihove primjene od strane krajnjeg korisnika.

3. Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi

3.1. Sastavni dijelovi štrcaljki

Štrcaljke se sastoje od 4 osnovna dijela – tijela i glave štrcaljke, zatvarača (čepa) te potiskivača čepa (klipa), kao što je prikazano na slici 1.



Slika 1. Prikaz osnovnih dijelova štrcaljke

3.1.1. Tijelo štrcaljke

Tijelo štrcaljke može biti stakleno ili plastično. Za staklene štrcaljke koristi se borosilikatno staklo Tipa I, a veličine im se kreću od 0.5 mL do 20 mL, kao što je prikazano u tablici 1. Najveći proizvođači staklenih štrcaljki su Becton Dicksinson (BD), Schott, Gerresheimer i Nuovo Ompi.

Tablica 1. Standardne dimenzije staklenih štrcaljki (prema ISO 11040-4 standardu)

Štrcaljka (mL)	Vanjski promjer (mm)	Unutarnji promjer (mm)	Unutarnja duljina (mm)
0.5	6.85 ± 0.1	4.65 ± 0.1	47.6 ± 0.5
1 (duga)	8.15 ± 0.1	6.35 ± 0.1	54.0 ± 0.5
1 (standard)	10.85 ± 0.1	8.65 ± 0.2	35.7 ± 0.5
2	10.85 ± 0.1	8.65 ± 0.2	49.0 ± 0.5
2.25	10.85 ± 0.1	8.65 ± 0.2	54.4 ± 0.5
3	10.85 ± 0.1	8.65 ± 0.2	72.2 ± 0.5
5	14.45 ± 0.1	11.85 ± 0.2	66.7 ± 0.75
10	17.05 ± 0.2	14.25 ± 0.2	87.25 ± 0.75
20	22.05 ± 0.2	19.05 ± 0.2	96.8 ± 0.75

ISO standard (ISO 11040-4) propisuje dimenzije i tolerancije dimenzija štrcaljki. Prema tabličnom prikazu jedino 1 mL štrcaljke dolaze u dvije izvedbe – standardnoj i dugoj izvedbi, gdje duga izvedba ima manji promjer, ali veću duljinu.

Kontrola dimenzija štrcaljki je važna zbog količine lijeka koji se predozira tijekom punjenja. Nešto veći volumen punjenja lijeka od deklariranog volumena je potreban zbog potencijalnog zaostajanja lijeka po unutarnjoj stjenci štrcaljke, odnosno u konusnom dijelu glave i/ili u igli. Ovaj efekt se posebno opaža kod viskoznih proizvoda. Kontrola dimenzija je bitna i zbog načina na koji su štrcaljke pakirane od strane proizvođača i prikladnosti za uređaje za punjenje.

Štrcaljke se pakiraju u kadice (eng. *tabs*) unutar kojih su poslagane u gnijezdo (eng. *nest*). Tako pakirane štrcaljke se mogu sterilizirati (gamma iradijacija, sterilizacija etilen oksidom) te sterilne dolaze do proizvodnog uređaja za punjenje. Gnijezdo u kojem su štrcaljke sa strane ima utore preko kojih se na uređaju za punjenje vadi iz kadice i transportira do igala za punjenje (slika 2). Po završetku punjenja štrcaljki otopinom lijeka i zatvaranja čepom, gnijezdo s napunjenim štrcaljkama se vraća natrag u kadicu i može se dalje procesirati, ovisno o potrebama proizvodnog postupka.



Slika 2. Prikaz štrcaljki u kadici i gnijezdu

Tijelo štrcaljke može biti napravljeno i od plastičnih materijala, odnosno cikličkog olefinskog polimera (eng. *cyclic olefin polymer*, COP), cikličkog olefinskog kopolimera (eng. *cyclic olefin copolymer*, COC), polipropilena (PP) i polikarbonata (PC) [4]. Najveći proizvođači su Schott, BD, Gerresheimer te Daikyo Seiko. Plastične štrcaljke se kreću u širem rasponu veličina od staklenih (0.5 mL do 50 mL), jer im materijal izrade dozvoljava veću fleksibilnost. Kontrola dimenzija i tolerancije dimenzija je ista kao i kod staklenih izvedbi.

Unatoč relativno širokom rasponu mogućih volumena punjenja, kod staklenih, a posebice kod plastičnih štrcaljki, za parenteralne lijekove najčešće se koriste štrcaljke volumena od 0.5 mL do 5 mL, ovisno o samom lijeku te o načinu administracije lijeka (intravenski, potkožno, intramuskularno).

3.1.2. Glava štrcaljke

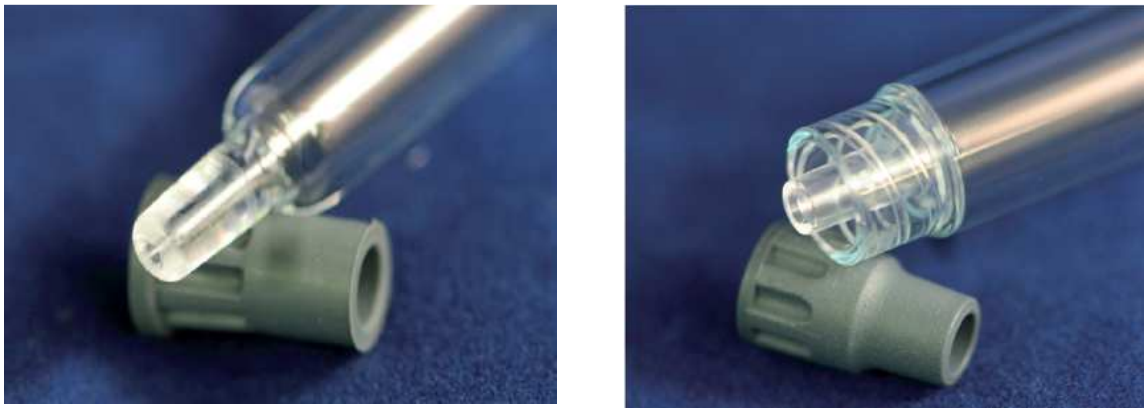
Tijelo štrcaljke je dizajnirano na način da na jednom kraju ima zaobljeni rub, dok je na drugom kraju vrh (eng. *tip*), odnosno glava štrcaljke. Glava štrcaljke se sastoji od suženog vršnog dijela koji služi za spoj s iglom za administraciju lijeka. Igla može biti umetnuta u štrcaljku i integrirana kao njezin sastavni dio (eng. *pre-staked needle*), odnosno trajno pričvršćena za štrcaljku, a može biti i zasebni dio koji se neposredno prije administracije spaja s napunjenom štrcaljkom. Kada je igla integrirani dio same štrcaljke, obavezni dio štrcaljke je i poklopac igle koji služi za zaštitu proizvoda, ali i za zaštitu od nehotičnog uboda iglom (slika 3).



Slika 2. Štrcaljka s integriranom iglom

Glava štrcaljke bez integrirane igle se naziva *Luer* (eng), i može imati dvije izvedbe, tzv. *Luer slip/cone* ili *Luer lock/OVS*. Prikaz oba tipa dan je na slici 4.

A B



Slika 4. Prikaz *Luer slip* glave štrcaljke (A) i *Luer lock* glave štrcaljke (B)

Luer lock glava štrcaljke može biti izvedena kao nastavak koji se odvrće (eng. *twist off*) ili nastavak koji se trga (eng. *snap off*). *Twist off* izvedba glave štrcaljke prikazana je na slici 5, dok je *snap off* izvedba prikaza na slici 6.



Slika 5. *Twist off* izvedba glave štrcaljke



Slika 6. *Snap off* izvedba glave štrcaljke

Twist off izvedba glave štrcaljke funkcionira na način da se plastični poklopac na glavi štrcaljke odvrne te se na postojeće navoje spoji igla okretanjem u suprotnom smjeru od

okretanja pri skidanju poklopca. U *snap off* izvedbi glave štrcaljke plastični poklopac se otrgne sa štrcaljke, a na postojeće navoje se spoji igla. *Twist off* izvedba je jednostavnija i lakša za upotrebu, dok *snap off* izvedba služi i kao dodatni pokazatelj da je štrcaljka napunjena lijekom netaknuta došla do korisnika (eng. *Tamper evident* system) jer nakon što se plastični poklopac prvi puta otrgne ne postoji mogućnost njegovog ponovnog stavljanja, što nije slučaj kod *twist off* izvedbe. Samim time *snap off* izvedba daje dodatnu sigurnost korisniku. Međutim, obzirom da je za skidanje plastičnog poklopca trganjem potrebno upotrijebiti veću silu nego pri njegovom okretanju, dio korisnika ne preferira ovakvu izvedbu jer doživljava određenu bojazan da će pri takvom rukovanju doći do loma same štrcaljke.

U obje vrste izvedbe plastični poklopac u unutarnjoj strani ima elastomerni dio koji je u suženom vršnom dijelu u direktnom kontaktu s otopinom lijeka tijekom roka valjanosti.

3.1.3. Čep i klip

Čep, odnosno zatvarač štrcaljki služi za zatvaranje štrcaljke nakon što je u nju dozirana odgovarajuća količina otopine ili suspenzije lijeka. Čepovi se izrađuju od farmaceutski prihvatljive gume. Dodirna površina čepa i otopine/suspenzije lijeka može biti premazana zaštitnim slojem (uobičajeno Flurotec® ili teflon) koji služi za dodatno sprječavanje izlučivanja organskih i anorganskih komponenti gume iz čepa u otopinu/suspenziju (eng. *leachables*) tijekom roka valjanosti lijeka. U svrhu lakšeg kliženja čepa po tijelu štrcaljke, čepovi se mogu silikonizirati čime se postiže smanjenje potrebne sile za administraciju lijeka. Sistem koji nema silikona se može primijeniti na čepove i to na način da se dodirna površina čepa u potpunosti obloži fluoropolimernim slojem. Fluoropolimerni sloj ima dovoljno snažno svojstvo podmazivanja, tako da u tim slučajevima silikonizacija nije potrebna.

Klip, odnosno potiskivač čepa služi za potiskivanje čepa kroz štrcaljku čime se omogućava doziranja lijeka pacijentu. Klip je najčešće bijeli ili proziran, napravljen od polipropilena ili polikarbonata. Materijal izvedbe klipa nije kritičan jer nije u direktnom kontaktu s otopinom/suspenzijom lijeka. Klip i čep moraju biti kompatibilni na način da navoji na klipu odgovaraju navojima na vanjskoj strani čepa kako bi klip i čep činili cjelinu koja omogućuje istiskivanje lijeka iz štrcaljke uz korištenje odgovarajuće sile potiska.

3.2. Postupak aseptičkog punjenja i čepljenja štrcaljki

Punjenje štrcaljki formulacijom lijeka odvija se u prostoru čistoće Klase A (ISO 5). Prijenos formulacije iz faze izrade otopine (eng. *bulk*) do dozirnih igala na uređaju za punjenje odvija se preko pumpi različitog dizajna (npr. peristaltička ili klipna pumpa). Postupak punjenja štrcaljke formulacijom kontrolira se vaganjem napunjene mase prema ciljanoj masi punjenja, uz određenu toleranciju variranja masa koja uvelike ovisi o karakteristikama formulacije. Viskoznije formulacije je tako puno teže napuniti u štrcaljke u uskom rasponu masa, za razliku od ne viskoznih vodenih formulacija. Ciljana masa punjenja formulacije u štrcaljku određuje se prema željenoj masi, odnosno dozi lijeka za primjenu. Kontrola punjenja najčešće se vrši odvagivanjem mase koja je direktno povezana sa volumenom punjenja preko gustoće formulacije.

Nakon punjenja štrcaljki određenom masom formulacije lijeka, potrebno ju je zatvoriti čepom. Zatvaranje napunjena štrcaljke čepom odvija se na istom uređaju kao i punjenje. Cilj čepljenja je postaviti čep blizu tekuće formulacije, ali bez dodira s tekućinom. Uobičajena udaljenost otopine od donjeg ruba čepa je 4 ± 2 mm. Prostor između otopine i čepa se ostavlja praznim jer bi u slučaju prebliskog kontakta čepa i otopine moglo doći do ulaska otopine u rubne dijelove čepa i njenog zaostajanja u lamelama čepa. Udaljenost između otopine i čepa ne smije biti niti prevelika jer se u tom slučaju stječe dojam nedovoljne napunjenosti štrcaljke [3]. Tijekom procesa punjenja i čepljenja štrcaljki kontinuirano se kontroliraju masa punjenja i položaj čepa.

3.3. Igle

Igle služe za administraciju lijeka i izrađuju se od nehrđajućeg čelika. Igla može biti umetnuta u štrcaljku i integrirana kao njezin sastavni dio (eng. *pre-staked needle*), a može biti i zasebni dio koji se neposredno prije upotrebe spaja s napunjenom štrcaljkom. Tip i veličina igle ovisi o dozi, viskoznosti lijeka i načinu administracije.

Veličina igala se označava brojem i slovom G (eng. *gauge*) koji predstavljaju debljinu, odnosno vanjsku širinu igle, na primjer 18G i 29G igla. Pri tom, što je broj veći igla je uža. Tako je na primjer 29G igla (vanjski promjer oko 0.34 mm) uža od 18G igle (vanjski promjer oko 1.3 mm).

Unutarnji promjer igle ovisi o vanjskom promjeru igle, ali i o debljini stjenke. Većina igala ima standardnu debljinu stjenke, međutim postoje i igle uskih stjenki (eng. *thin wall needle*) čime se postiže širi unutarnji promjer igle. Širi unutarnji promjer igala uskih stjenki je dizajniran kako bi se tijekom primjene mogle koristiti igle manjih debljina koje imaju povećani protokom nasuprot standardnog. Igle uskih stjenki imaju primjenu i olakšavaju injektiranje iznimno viskoznih formulacija. Osim po promjeru i debljini stjenki, igle se razlikuju i po kosini vrha koja služi za lakši ulazak igle u tkivo i smanjenje osjećaja boli pacijenta (slika 7).



Slika 7. Prikaz standardne i uže stjenke igle te standardne i kraće kosine vrha igle

Unapređenja napunjenih štrcaljki obzirom na igle se uglavnom vežu uz sprečavanje nenamjernog uboda iglom, prvenstveno medicinskog osoblja koje rukuje s brojnim vrstama lijekova, ali i samih pacijenata.

Obzirom na to, dizajnirane su igle koje imaju nastavke koji nakon korištenja zaglave iglu ili njezin vrh kako ne bi došlo do nenamjernog uboda. Ovakvi nastavci se uglavnom ručno pomiču preko igle, a glavna im je odlika da se nakon aktiviranja zaštite igla više ne može koristiti. Primjer štrcaljke s integriranom iglom i zaštitnim mehanizmom prikazan je na slici 8 (proizvođač Shreiner), dok je zaštitni mehanizam igle kao zasebnog dijela sistema napunjene štrcaljke prikazan na slici 9 (proizvođač BD).



Slika 8. Prikaz zaštitnog mehanizma igle za štrcaljku s integriranom iglom

Na slici 8 je prikazana štrcaljka s integriranom iglom koja u nastavku plastičnog poklopca ima zaštitni mehanizam (narančasto). Nakon aplikacije, igla se utisne u narančasti zaštitni poklopac čime je onemogućena njena daljnja upotreba.



Slika 9. Prikaz zaštitnog mehanizma igle za štrcaljku s *luer* spojem za iglu

Na slici 9 je prikazan zaštitni mehanizam igle koja se spaja na štrcaljku s vrškom tipa *luer*. Mehanizam se nalazi na spojnom dijelu igle i *luer* vrška štrcaljke, a nakon primjene se ručno pomiče preko vrha igle, sprječavajući daljnju upotrebu igle.

Osim mehaničke ručne zaštite od nenamjernih uboda iglom postoje i štrcaljke koje imaju integrirani mehanizam za uvlačenje igle nakon upotrebe (eng. *needle retraction system*). Ovakve štrcaljke su opremljene automatskim sigurnosnim sustavom koji nakon primjene iglu automatski zaključava kako bi se spriječile ozljede iglom nakon uporabe. Tip štrcaljki s automatskim sigurnosnim sustavom za zaključavanje igle prikazan je na slici 10 (proizvođač Unilife).



Slika 10. Prikaz štrcaljke s integriranim automatskim sigurnosnim sustavom za zaključavanje igle nakon uporabe

3.4. Funkcionalnost štrcaljki

Napunjene štrcaljke su funkcionalna primarna ambalaža za parenteralne lijekove. Vrijeme i sila potrebni za ručno injektiranje su vrlo značajni faktori koji utječu na upotrebljivost proizvoda u napunjenim štrcaljkama od strane korisnika. Sila potrebna za injektiranje otopine ili suspenzije određenom brzinom putem igle definiranog promjera i duljine naziva se „*syringeability*“. Za procjenu puta, odnosno kliženja čepa po tijelu štrcaljke, uslijed čega dolazi do pomicanja otopine ili suspenzije, može se koristiti Hagen-Poiseuilleova jednadžba [10]:

$$F = \frac{8Q\mu L}{\pi R^2} \times A$$

gdje je

Q… volumetrijski protok

μ…viskoznost

L…duljina igle

R…unutarnji promjer igle

A…dodirna površina čepa

F…sila putovanja

3.4.1. Viskoznost formulacije

Prema Hagen-Poiseuilleovoj jednadžbi sila kliženja (eng. *gliding force*) ovisi o brojnim faktorima. Jedini faktor u jednadžbi na kojeg se može utjecati formulacijom je viskoznost. Svi drugi parametri su povezani sa štrcaljkom i njenim karakteristikama te karakteristikama igle.

Formulacije veće viskoznosti uvjetuju veće sile kliženja, kao i dulje vrijeme potrebno za injektiranje proizvoda, obzirom da su oba parametra proporcionalna viskoznosti. Općenito, ISO standardi 11040-8 i 11608-3 daju smjernice u kojem rasponu bi se sile trebale kretati, međutim, ne postoji jasna smjernica sa konkretnim zahtjevima već se ciljane sile postavljaju prema indikaciji lijeka i ciljanoj skupini korisnika. Ukoliko se napunjena štrcaljka koristi kao sastavni dio auto-injektora, granice za silu kliženja ovise o tehnološkoj izvedbi i dizajnu samog auto-injektora.

Viskoznost je posebno kritičan parametar za razvoj formulacija proteina u napunjenim štrcaljkama, posebno kada se radi o primjeni lijeka pod kožu gdje je volumen injektiranja uglavnom ograničen na 1.5 mL. Pri tako niskim volumenima i u slučaju kada se želi izbjeći višekratno injektiranje, visoke koncentracije proteinskog lijeka su vrlo česte (većina proizvoda baziranih na monoklonskim antitijelima za supkutanu upotrebu su formulacije iznimno viske koncentracije proteina), a samim time je i viskoznost tih formulacija visoka [10].

Veliki broj proizvoda u napunjenim štrcaljkama se čuva na uvjetima 2- 8°C. Za sprječavanje boli prilikom injektiranja potrebno je zagrijati proizvod na sobnu temperaturu. Unatoč tome, potrebno je odrediti temperaturni profil viskoznosti, odnosno procijeniti utjecaj nepotpunog zagrijavanja proizvoda na funkcionalne sile jer u takvim slučajevima može doći do produljenja vremena injektiranja ili čak do funkcionalnog zakazivanja sistema koje može dovesti do pogrešnog doziranja lijeka.

Osim samih karakteristika molekule i koncentracije, na viskoznost proizvoda mogu utjecati i drugi formulacijski parametri, poput pH, ionske jakosti i pomoćnih tvari. Međutim, pristupi regulaciji viskoznosti promjenom pH vrijednosti i ionske jakosti su vrlo ograničeni, posebno u slučajevima kada je stabilnost proizvoda uvjetovana pH vrijednošću, odnosno kada je kemijska razgradnja proizvoda ovisna o pH [10].

Obzirom na to, sila i vrijeme injektiranja za definiranu veličinu štrcaljke se mogu smanjiti povećanjem unutarnjeg promjera igle i manjim dijelom smanjenjem duljine igle. Povećanje promjera igle također ima svoja ograničenja koja su najčešće povezana s

osjećajem boli. U takvim slučajevima najčešće se odabiru igle tankih stjenki, jer se na taj način može povećati unutarnji promjer kanule, a bez promjene vanjskog promjera cijele igle.

4. Rasprava

4.1. Silikonizacija štrcaljki

Silikonizacija staklenog tijela štrcaljke je ključni postupak za podmazivanje koje je potrebno za neometano pomicanje gumenog čepa kroz štrcaljku uz relativno niske sile koje je potrebno osigurati zbog ručne administracije lijeka. Pomicanje čepa kroz štrcaljku posljedično dovodi do istjerivanja otopine ili suspenzije iz spremnika. Količina silikona koji se nanosi na tijelo štrcaljke mora biti dobro kontrolirano jer neke molekule mogu reagirati sa silikonom, poput molekula proteina i peptida [10]. Stoga je ključno naći pravu mjeru količine silikonskog nanosa koja će omogućiti ciljane karakteristike kliženje čepa po štrcaljki, a s druge strane neće ugroziti stabilnost proizvoda. Postoje različita rješenja nanosa silikona na tijelo štrcaljke koja značajno smanjuju količinu slobodnog silikona. Štrcaljke s niskim udjelom silikona se postižu pečenjem silikona nakon nanošenja (eng. *baked-on silicone*) [9].

4.2. Postupci nanošenja silikona

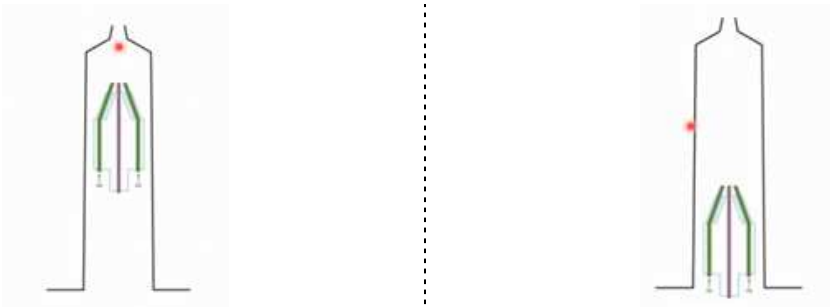
Štrcaljke se silikoniziraju silikonskim uljem (najčešće polidimetilsiloksan) koje služi kao klizno sredstvo te smanjuje trenje pri pomicanju čepa po tijelu štrcaljke. Generalno se postupci silikonizacije štrcaljki mogu podijeliti na postupak raspršivanja (eng. *spraying*) i na postupak pečenja (eng. *baked-on*) silikona. Za silikonizaciju se koriste silikonska ulja niske viskoznosti ili emulzije silikonskog ulja.

Raspršivanje silikonskog ulja može biti statičko ili dinamičko. Statičko raspršivanje je najstarija metodu nanosa silikona na tijelo štrcaljke (slika 11). Pri statičkom raspršivanju silikonskog ulja dizna za raspršivanje se umeće plitko u široki rubni dio tijela štrcaljke. Pri ovakvom načinu raspršivanja silikonskog ulja na uski vršni dio štrcaljke se nanese najmanja količina silikonskog ulja, što je nepovoljno jer je taj dio tijela štrcaljke uvijek u kontaktu s otopinom/suspenzijom lijeka i preko njega uvijek prelazi čep prilikom primjene lijeka.



Slika 11. Prikaz statičkog raspršivanja silikonskog ulja po tijelu štrcaljke

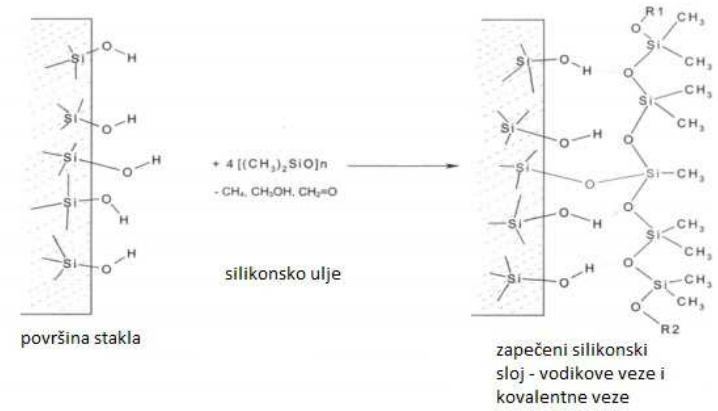
Osim statičkog, postoji i dinamički način raspršivanja silikonskog ulja koji je mnogo zastupljeniji i rezultira značajnije ravnomjernijim nanosom silikona po tijelu štrcaljke (slika 12).



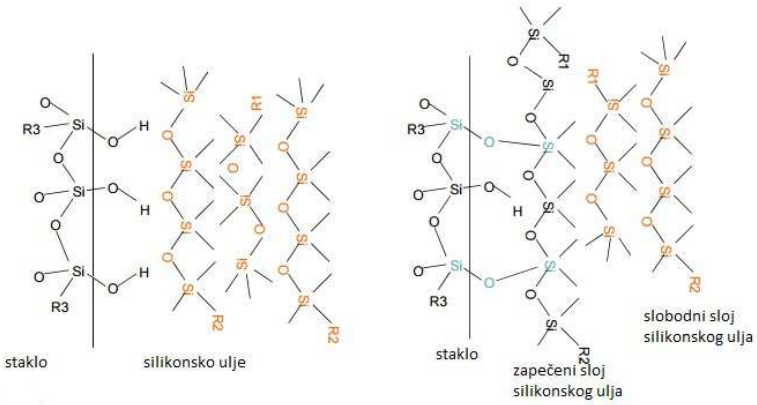
Slika 12. Prikaz dinamičkog raspršivanja silikonskog ulja po tijelu štrcaljke

Pri dinamičkom raspršivanju nanošenje silikonskog ulja započinje na uskom vršnom dijelu tijela, a pomicanjem dizne za raspršivanje unatrag postiže se nanos po cijelom tijelu štrcaljke.

Silikonizacija štrcaljki pečenjem silikona se provodi korištenjem silikonske emulzije jer se nakon njenog nanošenja štrcaljke podvrgavaju visokim temperaturama (najčešće 250°C – 300°C) kroz odgovarajuće vrijeme pri čemu dolazi do hlapljenja vode iz emulzije, dok na tijelu štrcaljke ostaje čvrsti, zapečeni silikonski sloj. Ovakav način nanosa i obrade silikona rezultira značajnom stabilizacijom formulacija osjetljivih na silikon. Pri pečenju silikonske emulzije na visokim temperaturama nastaju kovalentne veze (Si-O-Si) i vodikove veze, a silikonski sloj se fiksira na površinu stakla (slika 13). Unatoč tome, i u ovom postupku ostaje određena količina tzv. slobodnog silikona (slika 14).

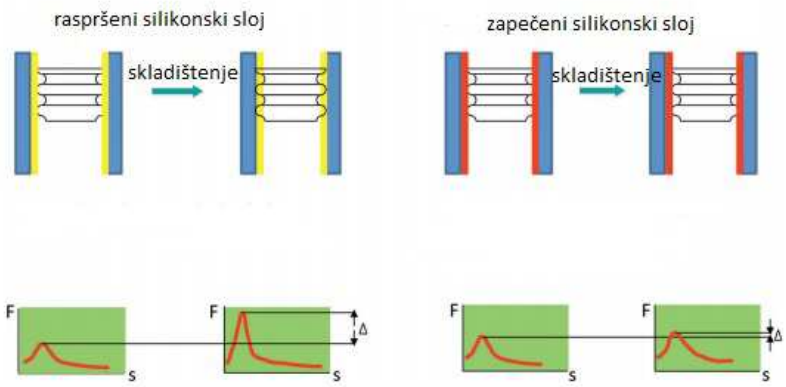


Slika 13. Zapečeni silikonski sloj na staklenoj površini



Slika 14. Usporedni prikaz raspršenog i zapečenog silikonskog sloja na staklenoj površini

Temeljna razlika silikonskog sloja nanesenog raspršivanjem u odnosu na pečenje je stabilnost samog sloja. Naime, silikonski sloj koji se nanosi na stakleno tijelo štrcaljke raspršivanjem nije čvrsto vezan uz staklenu površinu pa može doći do njegovog pomicanja. Radi toga se štrcaljke silikonizirane raspršivanjem ne smiju predugo skladištiti, odnosno prije punjenja otopinom/suspenzijom lijeka je poželjno ispitati ravnomjernost silikonskog sloja. Osim toga, tijekom skladištenja štrcaljki napunjenih ljekovitim oblikom i zatvorenih čepom može doći do značajnog povećanja sile potrebne za pomicanje čepa iz prvotne pozicije (slika 15). Do povećanja sile potrebne za pomicanje čepa stajanjem tijekom skladištenja dolazi zbog direktnog kontakta čepa i staklenog tijela štrcaljke, uslijed čega dolazi do slabljenja funkcije raspršenog silikonskog sloj na tom kontaktnom dijelu [9].



Slika 15. Usporedba promjene sila potrebnih za pomicanje čepa stajanjem štrcaljke s raspršenim, odnosno zapečenim silikonskim slojem

Pečenje silikona na stakleno tijelo štrcaljke je svakako povoljniji postupak u smislu održavanja stabilnosti osjetljivih formulacija i održavanja konstantnih sila, međutim ovaj postupak se ne može provesti kod svih tipova štrcaljki, odnosno ne može se provesti kod

štrcaljki s integriranom iglom jer bi pod utjecajem visokih temperatura došlo do popuštanja adhezivnog sloja koji spaja iglu i stakleni vrh štrcaljke te bi moglo doći do ispadanja igle.

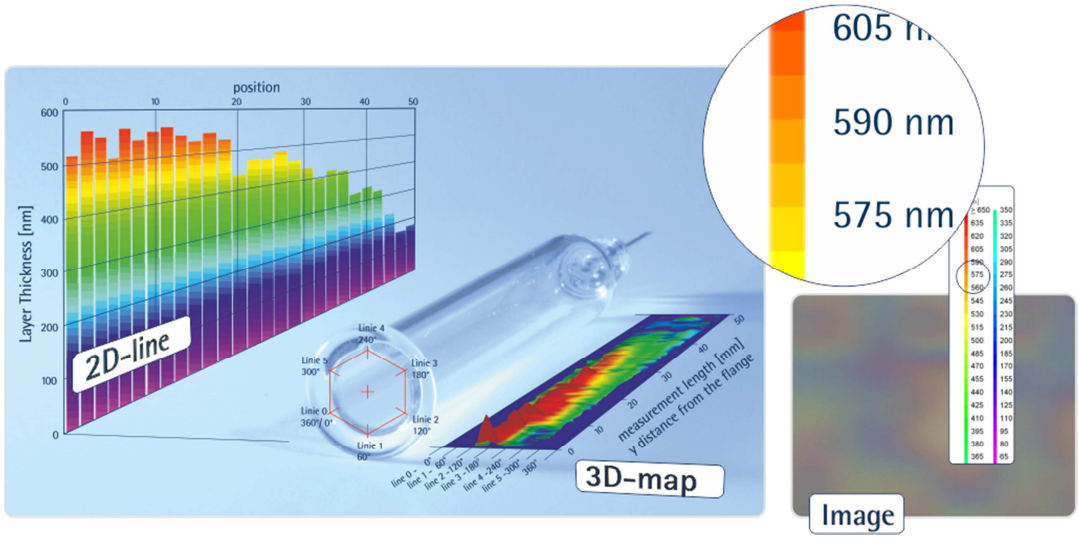
Osim količine slobodnog silikona, od iznimne je važnosti homogena i ravnomjerna raspodjela silikona po tijelu štrcaljke koja omogućava glatku površinu za neometano kliženje čepa. Raspodjela silikona po štrcaljki je posebno značajna u slučajevima kada se štrcaljka umeće u auto-injektor jer auto-injektori rade na principu otpuštanja opruge pri konstantnoj sili. Ukoliko postoje razlike u otporu kliženja čepa po štrcaljki, postoji mogućnost da auto-injektor neće pravilno funkcionirati. Za razliku od auto-injektora, pri ručnoj aplikaciji lijeka štrcaljkom moguće je upotrijebiti veću silu i na taj način kompenzirati područja bez odgovarajućeg silikonskog nanosa.

4.3. Ispitivanje silikonskog sloja

Silikonski sloj na tijelu štrcaljke je moguće izmjeriti. Postoji nekoliko tehnika kojima se mjeri silikonski sloj. Jedna od tehnika je gravimetrijska ekstrakcija kod koje se primjenjuje ispiranje silikonskog sloja te vaganje štrcaljke prije i nakon ispiranja. Na temelju razlike u masi računa se ukupna količina silikona. Mogu se koristiti i spektroskopske tehnike za mjerenje količine silikona. Pri korištenju ove metode ne dobiva se informacija o raspodjeli silikona na tijelu štrcaljke, već samo informacija o ukupnoj količini silikona.

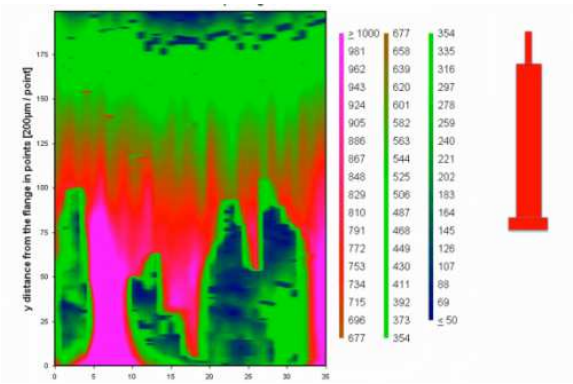
Obzirom da sve silikonizirane štrcaljke sadrže slobodni silikon, za njegovo ispitivanje mogu se koristiti i slikovne tehnike koje broje kapljice slobodnog silikona. Nedostatak ove metodologije je što ona broji individualne kapljice silikona te u slučaju kada dođe do koalesciranja kapljica uređaj ne prepoznaje individualne kapljice.

Raspodjelu i debljinu silikonskog sloja po tijelu štrcaljke je moguće odrediti uređajem poput Layer Explorer, proizvođač RapID. Uređaj radi na principu reflektometrije bijele i crvene svjetlosti. Reflektometrija bijele svjetlosti se koristi za slojeve debljine >100 nm, a rezultirajuća boja ukazuje na debljinu sloja. Pri tom slojevi debljine >550 nm imaju crvenu boju, u području 300 – 400 nm zelenu, dok slojevi debljine <300 nm rezultiraju plavom i ljubičastom bojom. Za slojeve debljine <100 nm koriste se principi reflektrometrije crvene svjetlosti. Pri obje vrste mjerenja uređaj rotira štrcaljku i snima 6 različitih linija uzduž nje. Na taj način se može mapirati silikonski sloja (slika 16).



Slika 16. Prikaz mapiranja silikonskog sloja Layer Explorer uređajem

Ovom tehnikom se može mjeriti i stabilnost silikonskog sloja u staklenoj štrcaljki te njegova redistribucija uslijed djelovanja gravitacije. Na slici 17 prikazana je preraspodjela raspršenog silikonskog sloja nakon skladištenja štrcaljki u uspravnom položaju.



Slika 17. Prikaz preraspodjele raspršenog silikonskog sloja nakon skladištenja

4.4. Ispitivanje sila u štrcaljkama

Injektibilnost (eng. *injectability*) i aplikabilnost (eng. *syringeability*) su ključni parametri funkcionalnosti parenteralnih dozirnih oblika [11]. Aplikabilnost i injektibilnost se odnose na mogućnost prolaska injekcijskog terapeutika kroz iglu te performanse formulacije tijekom injektiranja. Aplikabilnost sagledava parametre poput lakoće prolaska kroz iglu, pjenjenje unutar igle te točnost doziranja. Injektibilnost dodatno uključuje i pritisak, odnosno silu potrebnu za injektiranje, ravnomjernost protoka te čepljenje igle. Aplikabilnost i injektibilnost

su posebno značajni parametri za dozirne oblike poput emulzija, suspenzija, liposoma, mikroemulzija i mikročestica, a u uskog su sprezi s viskoznošću i gustoćom formulacije.

Na aplikabilnost i injektibilnost može utjecati geometrija igle, posebice unutarnji promjer, duljina i oblik kosine igle. Ovaj utjecaj najviše dolazi do izražaja kod injekcijskih uređaja za samo-aplikaciju lijeka koji najčešće imaju vrlo male i uske igle. Najčešća konfiguracija igala za potkožno injektiranje putem napunjene štrcaljke je 25G do 27G. Odabirom ovakvih igala smanjuje se bol pri injektiranju, međutim za samo injektiranje je potrebno upotrijebiti relativno veliku silu [11].

Ponašanje formulacije u igli kao i postupak injektiranja na mjesto aplikacije se moraju procijeniti tijekom razvoja proizvoda. Prema ICH Q6A, za parenteralne formulacije u napunjenim štrcaljkama potrebno je odrediti metode testiranja i kriterije prihvatljivosti povezane sa funkcionalnošću dostavnog sustava. Dodatno, FDA u vodiču za primarno pakiranje (eng. *Guidance for Industry on container-closure systems*) zahtjeva procjenu funkcionalnosti štrcaljke. Ova procjena se vrši utvrđivanjem sile potrebne za pomicanje čepa i sile potrebne za održavanje kretanja čepa kroz tijelo štrcaljke te sposobnost štrcaljke da isporuči deklariranu dozu lijeka [7]. Unatoč postojanju zahtjeva od strane regulatornih agencija, još uvijek ne postoje farmakopejski opisane procedure za ova testiranja. Jednu od prvih metoda za određivanje injektibilnosti su predložili Ritschel i Suzuki još 1979. određujući vrijeme potrebno za ravnomjerno injektiranje otopine i suspenzije iz štrcaljke s iglom u uzorak mesa pod definiranim pritiskom dušika [11]. Pri tom su za mjerenje sile korišteni dinamometar i mikro kapilarni reometar. Ova mjerenja su pokazala da na injektibilnost utječu brzina injektiranja i viskoznost formulacije.

Brojni čimbenici mogu utjecati na funkcionalnost štrcaljke, a jedni od najznačajnijih su sile potrebne za istiskivanje lijeka. Tipični grafički prikaz sila u štrcaljci dan je na slici 18.



Slika 18. Grafički prikaz sile potiskivanja i sile kliženja

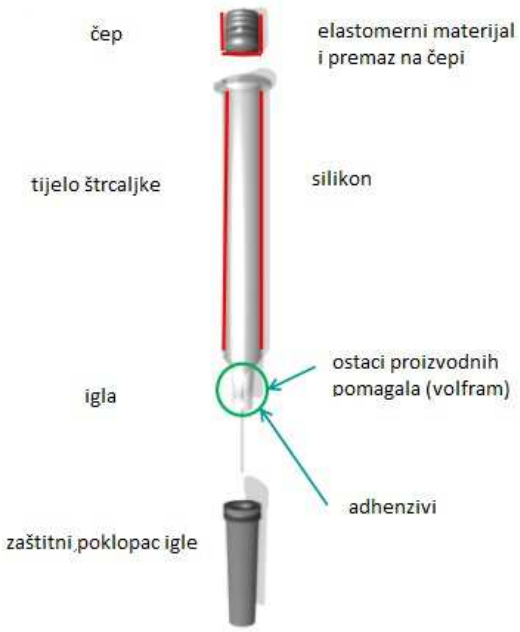
Pri istiskivanju lijeka iz štrcaljke prvenstveno je potrebno premostiti otpor između tijela štrcaljke i čepa kako bi došlo do pomicanja čepa. Sila potrebna za nadjačavanje tog otpora naziva se sila potiskivanja (eng. *break loose force* ili *initial gliding force*). Potom je potrebno prenijeti kinetičku energiju na formulaciju te potisnuti formulaciju kroz iglu. Potiskivanje formulacije kroz iglu se ostvaruje pomicanjem čepa po tijelu štrcaljke. Pri tom pomicanju čep nailazi na otpor kretanju uslije djelovanja trenja. Sila potrebna za savladavanje trenja unutar štrcaljke se naziva sila kliženja (eng. *gliding force*). U idealnom slučaju, sila kliženja je konstantna.

Sila potiskivanja i sila kliženja ovise o brojnim faktorima. Neki od njih su promjer štrcaljke i promjer vršnog dijela glave štrcaljke, materijal čepa, debljina i duljina igle, viskoznost formulacije te ravnomjerni nanos silikonskog sloja po tijelu štrcaljke. Za svaki proizvod u napunjenoj štrcaljki, najznačajniji utjecajni faktor je drugačiji [11]. Tako je za iznimno viskozne formulacije protok formulacije kroz iglu ključniji faktor od sile potrebne za pomicanje čepa iz prvotne pozicije.

Pri razmatranju sila potiskivanja i kliženja treba uzeti u obzir i povratni pritisak tkiva u koje se formulacija injektira. Naime, u nekim slučajevima povratni pritisak tkiva (najčešće kod formulacija visoke viskoznosti) može biti toliko izražen da će sila potrebna za pomicanje čepa biti višestruko veća od očekivane. Ispitivanja povratnog pritiska tkiva najčešće se rade na animalnim modelima potkožnog tkiva. Uslijed djelovanja ovih dviju suprotno usmjerenih pritisaka, pri injektiranju može doći do popuštanja spoja igle i štrcaljke i istjecanja formulacije kroz olabavljeni spoj (eng. *leakage*) što za posljedicu ima administraciju netočne doze pacijentu [6, 7]. Ovaj fenomen se najviše očituje na *luer* izvedbi glave štrcaljke. U ekstremnim slučajevima uslijed djelovanja povratnog pritiska tkiva i vrlo velike sile za potiskivanje čepa može doći do puknuća same štrcaljke.

4.5. Kompatibilnost

Broj komponenti koje se mogu izlučiti u otopinu ili suspenziju lijeka u štrcaljkama je veći u odnosu na klasične bočice. Razlog tome je u većem broju sastavnih dijelova od kojih se štrcaljke sastoje (slika 19). Spojevi koji se mogu izlučiti u otopinu/suspenziju lijeka iz kontaktnih komponenti spremnika se mogu sagledati s aspekta sigurnosti pacijenta i s aspekta stabilnosti proizvoda koja je u konačni povezana sa sigurnošću pacijenta.



Slika 19. Prikaz potancijalnih izvora inkompatibilnosti štrcaljke s otopinom/suspenzijom lijeka

4.5.1. Ekstrahirane i izlučene tvari

Općenito, materijali za proizvodnju ambalaže nisu čiste tvari, već su složeni sustavi. Tako se na primjer staklo sastoji od više različitih tvari u različitim omjerima, kao što je prikazano u tablici 2.

Tablica 2. Vrste stakla i tvari koje sadrži

Vrsta stakla/ Sirovina	Tip III	Tip II*	Tip I
SiO_2	70 %	70 %	75 %
Na_2O	15 %	15 %	5 %
CaO	10 %	10 %	-
B_2O_3	-	-	10,5 %
Ostalo	5 %	5 %	9,5 %
*uz obradu unutarnje stjenke stakla SO_3 plinom ili $(NH_4)_2SO_4$ prahom			

Plastični materijali sastoje se od osnovnog polimernog materijala i različitih dodataka – aditiva. Aditivi poboljšavaju svojstva materijala u pogledu prerade ili dalju bolja tehnološka svojstva ambalaži (antioksidansi, UV stabilizatori, plastifikatori, boje). Guma se sastoji od različitih vrsta elastomera (najčešće brombutil i klorbutil) te dodataka poput punila i boja. Svaki od tih materijala može kod određenim uvjeta otpuštati tvari koje su njegov sastavni dio

ili su nastale razgradnjom tih istih tvari. Čak i prividno inertni materijali, poput stakla Tip I, mogu reagirati s proizvodom unutar spremnika (na primjer otpuštanje aluminija koji uzrokuje reakciju s albuminom) ili biti podložni kemijskom djelovanju kiselih i lužnatih proizvoda te u proizvod otpustiti određene katione i anione koji čine sastav materijala [12].

Na svim kontaktnim površinama ljekovitog pripravka i spremnika može doći do neželjenih interakcija i izlaska (migracije) tvari iz ambalažne jedinice u ljekoviti pripravak. Pri tome se razlikuju ekstrahirane tvari (eng. *Extractables*) i otpuštene tvari (eng. *Leachables*). Ekstrahirane tvari su kemijske tvari koje se mogu ekstrahirati iz komponenti spremnika djelovanjem organskih ili anorganskih otapala i temperature kroz određeno vrijeme, dok su otpuštene tvari kemijske tvari koje izlaze iz kontaktnog spremnika u formulaciju lijeka tijekom njegovog roka valjanosti, pri standardnim uvjetima čuvanja [12].

U svrhu razumijevanja procesa otpuštanja tvari potrebno je proučiti mehanizme djelovanja na mjestu kontakta spremnika i proizvoda, te razviti tehnike praćenja i procjene učinka otpuštanja. Za razumijevanje ekstrahiranih tvari potrebno je znati njihovo porijeklo i mogućnosti djelovanja na proizvod u slučaju kada postanu otpuštene tvari. Ovisno o porijeklu ekstrahirane tvari se dijele na:

- primarne (tvari koje su sastavni dio formulacije materijala spremnika)
- sekundarne (nečistoće iz sirovina korištenih pri proizvodnji spremnika)
- tercijarne (tvari nastale tijekom proizvodnje spremnika)

Unutar svake od tih skupina, ekstrahirane tvari mogu biti pasivne i reaktivne, pri čemu se pasivne tvari ne mijenjaju, dok se reaktivne tvari mijenjaju tijekom interakcije s proizvodom [12].

Kako bi se utvrdile tvari koje mogu biti otpuštene u proizvod, moraju se precizno isplanirati testovi određivanja ekstrahiranih tvari. Važnost studija ekstrakcije tvari iz spremnika i razina njihovih testiranja, procjenjuje se ovisno o vrsti pakiranja i načinu primjene lijeka, kao što je prikazano u tablici 3.

Tablica 3. Vjerojatnost interakcije spremnik/lijek i stupanj utjecaja vezan uz primjenu lijeka

Stupanj utjecaja povezan uz primjenu lijeka	Vjerojatnost interakcije spremnik/proizvod		
	Najveća	Visoka	Niska
Najviši	Aerosoli Otopine za inhalaciju Injekcijske otopine i suspenzije	Sterilni prašci Prašci za injekcije Prašci za inhalaciju	/
Visoki	Oftalmičke otopine i suspenzije	/	/

	Transdermalne kreme i flasteri Nazalni aerosoli		
Nizak	Topičke otopine i suspenzije Topički i lingvalni aerosoli Oralne otopine i suspenzije	Topički prašci Oralni prašci	Oralne tablete Oralne kapsule (tvrde i meke)

Iz tablice 3 je jasno vidljivo da injekcijske otopine i suspenzije imaju najvišu vjerojatnost interakcije između spremnika i proizvoda, što je kod štrcaljki i dodatno izraženo obzirom na veliki broj kontaktnih komponenata.

Kako bi se tijekom studije ekstrahiranih tvari dobila potpuna slika o tvarima koje se mogu ekstrahirati iz komponenti spremnika provode se ciljane ekstrakcije, a u cilju što većeg stupnja sigurnosti u potvrđivanju strukture svake pojedine ekstrahirane tvari potrebno je odabrati metode koje će dati pouzdani rezultat karakterizacije. Ovisno o vrsti tvari koje se ispituju, mogu se primijeniti različite tehnike, kao što je navedeno u tablici 4.

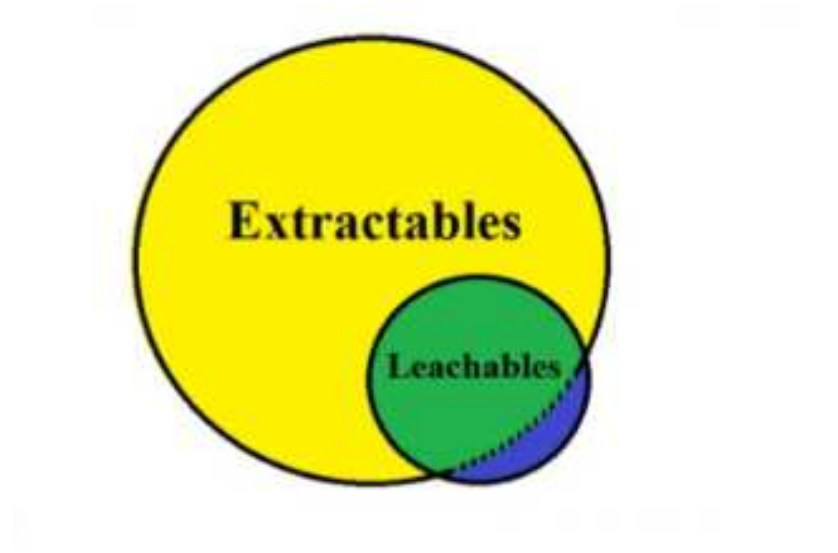
Tablica 4. Tehnike ispitivanja različitih vrsta ekstrahiranih tvari

Tehnika	**Vrsta spoja**	**Osjetljivost**
ICP/MS	Anorganske komponente (W, Al, Fe…)	ppb
GC/FID GC/MS	Hlapive organske molekule (vrelište >300°C)	ppm
HPLC	UV apsorbirajuće molekule	ppm
LC/MS	Male organske molekule (polarne, s hetero atomima O, N..)	ppb-ppm
NMR	Organski spojevi	≥ppm

Tijekom razvoja metoda za studije ekstrahiranih tvari, poželjno je voditi se smjernicama Prag sigurnosti i najbolje prakse za ekstrahirane i otpuštene tvari u oralnim inhalacijskim i nazalnim proizvodima (eng. *Safety Tresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nazal Drug Products*) koje je izdala organizacije Istraživački institut za kvalitetu proizvoda (*PQRI – Product Quality Research Institute*). Iako su smjernice razrađene za provedbu studija ekstrahiranih i otpuštenih tvari za oralne inhalacijske i nazalne proizvode, vrlo su korisne kod definiranja granica detekcije i kvantifikacije za sve vrste proizvoda kod kojih postoji vjerojatnost interakcije proizvoda i spremnika. Razmatranje se temelji na procjenama vrijednosti analitičke evaluacijske granice (eng. *AET – Analytical Evaluation Treshold*), koja je u direktnoj vezi s pragom sigurnosne zabrinutosti (eng. *SCT – Safety Concern Treshold*), ukupnim brojem doza u spremniku,

brojem doza po danu, volumenu proizvoda ili masom kritične komponente. Prag sigurnosne zabrinutosti definiran je kao količina otpuštene tvari koja je toliko niska da njezin učinak ne predstavlja toksičan ili toksično-kancerogeni utjecaj na pacijenta [12].

Određivanje ekstrahiranih tvari ima važnu ulogu u razvoju proizvoda. Na osnovu rezultata studija ekstrahiranih tvari može se provesti procjena rizika njihovog utjecaja na pacijenta koja daje smjernice za pripremu plana praćenja otpuštenih tvari tijekom ispitivanja stabilnosti proizvoda. Otpuštene tvari se ne moraju nužno u potpunosti podudarati s ekstrahiranim tvarima, kao što je prikazano na slici 20. Otpuštene tvari mogu biti identične kao i ekstrahirana tvar ili njen podskup u smislu derivata, razradnog ili oksidacijskog produkta, dok je u nekim slučajevima otpuštena tvar sasvim drugačija od ekstrahirane tvari.



Slika 20. **Odnos ekstrahiranih i otpuštenih tvari**

Studije otpuštenih tvari provode se s ciljem praćenja tvari koje mogu biti otpuštene iz primarnog ili sekundarnog spremnika u proizvod u realnim uvjetima, a definiraju se tijekom provedbe studija ekstrahiranih tvari. Tvari za koje je potvrđena visoka toksičnost i/ili kancerogeno-mutageno djelovanje moraju se pratiti i mora se utvrditi njihova otpuštena količina u gotov proizvod. Analitičke metode za kontrolu proizvoda s ciljem utvrđivanja otpuštenih tvari moraju se temeljiti na iskustvima dobivenim tijekom provođenja studije ekstrahiranih tvari. Pri tome je ekstrahirane tvari lakše analizirati, uslijed razloga navedenih u tablici 5.

Tablica 5. Osnovne razlike pri testiranju ekstrahiranih i otpuštenih tvari

	Ekstrahirane tvari (ubrzani uvjeti, povišena temperatura)	**Otpuštene tvari** (standardni uvjeti čuvanja proizvoda)
Matrica	Jednostavna (otapalo)	Kompleksna (formulacija)
Interferencije	Minimalne	Potencijalno značajne
Analize	Manje kompleksna	Kompleksna
Vrijeme kontakta	Nekoliko dana	Čitav rok valjanosti

Tijekom provedbe studija ekstrahiranih tvari važno je utvrditi njihov toksikološki profil, odnosno na osnovu njihove potvrđene kemijske strukture pronaći podatke o toksičnosti, najčešće u bazama toksikoloških podataka.

Ekstrahirane, odnosno otpuštene tvari mogu imati negativni utjecaj na sigurnost pacijenta zbog svoje potencijalne toksičnosti, na funkcionalnost štrcaljke kao spremnika za dostavu lijeka, te na kvalitetu proizvoda uslijed potencijalne opalescencije otopine i agregacija, posebice proteina, koja posljedično može imati imunogeni efekt.

Kada je riječ o napunjenim štrcaljkama, osim ispitivanja ekstrakcije spojeva iz staklenih i/ili plastičnih te elastomernih komponenti (čep, gumeni dio unutar plastičnog zatvarača glave štrcaljke) posebnu pažnju treba posvetiti ispitivanju utjecaja volframa, silikona, te adheziva i nehrđajućeg čelika na stabilnost proizvoda.

4.5.2. Volfram

Volframske igle se standardno koriste u procesu proizvodnje štrcaljki kako bi na vršnom dijelu štrcaljke ostala šupljina za vrijeme formiranja konusnog dijela glave u koji se umeće dozirna igla. Proces oblikovanja konusnog dijela štrcaljke zahtjeva vrlo visoke temperature (čak do 1200°C). Iako je volfram otporan materijal tijekom proizvodnje štrcaljki volframova igla se mijenja svakih nekoliko sati zbog trošenja. Unatoč tome tijekom procesa formiranja šupljine može doći do taloženja volframovih čestica u otvoru za iglu. Dodatno, može doći i do oksidacijskih procesa kojima nastaje volframov oksid (iznad 150°C, u prisustvu zraka). Čestice volframa se mogu taložiti bilo da se radi o *luer* tipu štrcaljke ili štrcaljki s integriranom iglom. Štrcaljke s integriranom iglom imaju nešto niži udio volframovih čestica jer je većina otvora na konusnom dijelu glave pokrivena samom iglom [10].

Čestice volframa u kontaktu s vodenim otopinama pH vrijednosti oko 6 i niže reagiraju uz nastajanje različitih anionskih spojeva. Ovaj fenomen je posebno značajan za molekule proteina koje u tim slučajevima mogu podlijeći oksidaciji i agregaciji. Do agregacije proteina sa česticama volframa uglavnom dolazi kod pozitivno nabijenih proteinskih molekula te uslijed niske ionske jakosti i pH vrijednosti otopine proteina. Ovakav tip agregata je reverzibilan i smanjuje se povećanjem ionske jakosti i pH vrijednosti [10].

Za ispitivanje osjetljivosti aktivne komponente na ostatne volframske spojeve mogu se provesti ispitivanja osjetljivosti pripremom uzoraka otopine lijeka s dodanim topljivim volframovim spojevima (Na_2WO_4) ili ekstraktom korištene volframove niti (eng. *spiking study)*. Pri provođenju ovakvih ispitivanja treba biti oprezan jer ekstrakt korištene volframske niti u većoj mjeri utječe na degradaciju aktivne proteinske supstancije nego topljivi volframovi spojevi.

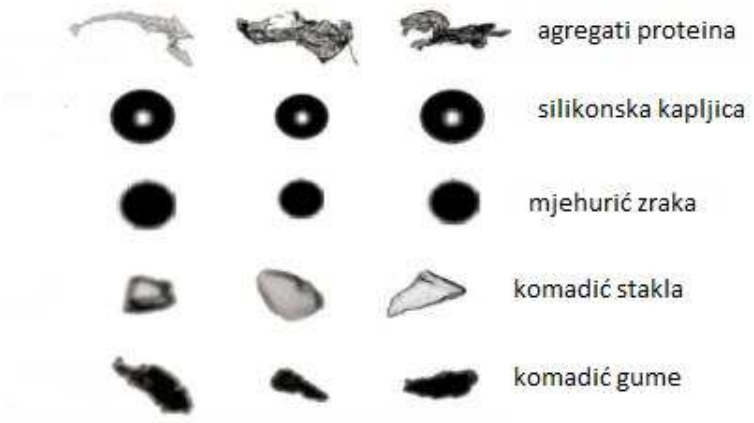
4.5.3. Silikonsko ulje

Silikonsko ulje i emulzije silikonskog ulja se koriste za podmazivanje nutarnjih stijenki staklenih štrcaljki, a u svrhu omogućavanja funkcionalnosti, odnosno nesmetanog kliženja čepa po štrcaljki. Poznato je da silikonsko ulje može utjecati na formiranje agregata u otopinama proteina koje su podvrgnute trešnji [10].

Silikonske čestice u otopini ne moraju nužno predstavljati rizik za kvalitetu proizvoda i sigurnost pacijenata. Za procjenu utjecaja silikonskog ulja na stabilnost otopine mogu se koristiti spremnici na koje je nanesena značajnije veća količina silikonskog ulja (čak do 6 puta više) ili provođenjem pokusa dodavanja silikonskog ulja otopini (eng. *spiking*). Iako je silikonsko ulje nužno za osiguranje funkcionalnosti štrcaljke, ono je dostatno u minimalnoj količini, uz pretpostavku homogenog i ravnomjernog nanosa po cijelom tijelu štrcaljke.

Tijekom roka valjanosti proizvoda, kapljice silikonskog ulja se mogu odvojiti od nutarnje stjenke štrcaljke i na taj način utjecati na povećanje broja sub-vidljivih čestica. U otopinama većih molekula, proteina i peptida, može doći do formiranja sub-vidljivih čestica samih molekula [10]. Kvantifikacija sub-vidljivih čestica se prema farmakopeji provodi tehnikom *Light obscuration*, međutim ova tehnika ne razlikuje tipove čestica.

Jedna od analitičkih tehnika koja se često primjenjuje za karakterizaciju čestica, posebice u proteinskim i peptidnim sustavima, je *Flow microscopy*. Dobivene slike se obrađuju računski te daju informaciju o veličini i koncentraciji čestica, ali i o obliku i morfologiji čestica. Jedan od primjera je Micro Flow Imaging, proizvođača Proteinsimple. Ovom tehnikom mogu se razlikovati čestice agregata proteina i čestice ne-agregata poput mjehurića zraka, kapljica silikonskog ulja, komadića stakla ili gume (slika 21).



Slika 21. Prikaz čestica Micro Flow Imaging tehnikom

4.5.4. Adhezivi i nehrđajući čelik

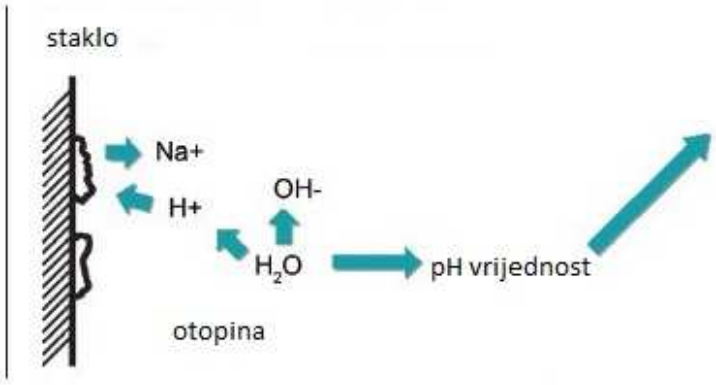
Adhezivi sastavljeni od organskih i polimernih materijala se često koriste u svrhu povezivanja igle od nehrđajućeg čelika i staklene štrcaljke (ljepilo). Adhezivi se aktiviraju pod utjecajem UV svjetlosti (eng. *curing*). Kontrola formulacije adheziva, njegove aplikacije, aktivacije i ostataka nakon pranja je ključna za sprečavanje, odnosno smanjenje izlučivanja adhezivnog sredstva u formulaciju lijeka [10].

Igle za injektiranje lijeka su izrađene od nehrđajućeg čelika u čijoj formulaciji su prisutni metali poput željeza, kroma, mangana i nikla. Iako lučenje metala u niskim koncentracijama ne predstavlja toksikološki rizik za sigurnost pacijenta, metali poput mangana mogu katalizirati oksidacijske reakcije proteina i time nepovoljno djelovati na kvalitetu proizvoda.

4.6. Plastične štrcaljke

Općenito gledajući staklo je ne reaktivno, ali nije inertno. Staklene štrcaljke se izrađuju od borosilikatnog stakla Tipa I zagrijavanjem tubularne cijevi na iznimno visokim temperaturama (800°C – 1000°C) i formiranjem željenog oblika i dimenzija. Tijekom hlađenja pri 580°C nastaje natrij oksid koji ostaje u staklenoj površini. Skladištenjem napunjenih štrcaljki natrijevi ioni mogu prijeći u vodenu otopinu [9]. Ovaj prijelaz je izmjena natrijevih iona iz stakla i vodikovih iona iz otopine, čime se povećava koncentracija hidroksidnih iona u

samoj otopini te dolazi do povećanja pH vrijednosti (slika 22). Na taj način dolazi do promjene pH vrijednosti formulacije, što je posebno izraženo u sustavima bez pufera.



Slika 22. Promjena pH vrijednosti izmjenom iona natrija sa staklene površine

Stabilnost proizvoda u staklenim štrcaljkama može biti značajno smanjena zbog ranije navedenih faktora (promjena pH vrijednosti, silikonske kapljice, ostatni volfram i adhezivi). Stoga se za pojedine proizvode i aplikacije koriste plastične štrcaljke [4].

Plastične štrcaljke se izrađuju od termoelastičnih polimernih materijala (COP i COC) koji su prozirni poput stakla. Fizikalna i kemijska svojstva plastičnih štrcaljki pokazuju određene prednosti pred staklenima prije svega u otpornosti na lom. Osim toga, one su i značajnije lakše. Dodatno, nije ih potrebno silikonizirati niti bušiti volframovom iglom pa se upotrebom plastičnih štrcaljki sprečavaju negativni efekti slobodnog silikona i zaostalog volframa povezani s nastankom agregata i čestica. Obzirom da na njih nije nužno potrebno nanositi silikonski sloj izbjegnuta je i varijabilnost funkcionalnih karakteristika štrcaljke (sile kliženja).

Nedostaci plastičnih štrcaljki očituju se u propusnosti materijala tijela štrcaljke na vodenu paru i kisik koji mogu negativno djelovati na stabilnost proizvoda. Osim toga, kroz plastični materijal tijela štrcaljke na kojem se nalazi etiketa može doći do migracije komponenata iz adhezivnog sloja etikete (ljepila) u formulaciju lijeka.

Pri odabiru materijala štrcaljke potrebno ja sagledati karakteristike aktivne supstancije i formulacije lijeka u cilju postizanja i očuvanja kvalitete proizvoda. Tako je na primjer za formulacije proteina sklone agregiranju pod utjecajem volframa ili silikona poželjno odabrati plastičnu štrcaljku, dok je za formulacije osjetljive na oksidaciju poželjnije odabrati staklenu štrcaljku koja je značajnije bolja barijera za kisik.

4.7. Regulatorni aspekti

S regulatornog aspekta proizvodi u napunjenim štrcaljkama predstavljaju svojevrsnu sivu zonu [8]. S jedne strane posebnu pažnju je potrebno posvetiti razvoju formulacije, kao i kod konvencionalnih pakiranja injekcijskih proizvoda, dok je s druge strane iznimno bitno sagledati sve aspekte dostavnog spremnika (eng. *device*). Obzirom da se u slučaju napunjenih štrcaljki radi o relativno jednostavnom dostavnom spremniku potrebno ih je sagledati kao sustav za primarno pakiranja lijeka (eng. *container closure system*), uzimajući u obzir i njihovu ciljanu funkciju te testirati i potvrditi tu funkciju. Dodatna otežavajuća okolnost je i nepostojanje farmakopejskih propisa i metodologija, već se za testiranje funkcionalnosti koriste smjernice međunarodnih standarada, prvenstveno ISO standarda.

Osim toga, dvije najutjecajnije regulatorne agencije FDA i EMA imaju relativno neusklađena gledišta oko definicije i načina prijave proizvoda u napunjenim štrcaljkama. Tako FDA ovakve proizvode klasificira kao kombinirane proizvode i za njih moraju biti zadovoljeni svi zahtjevi za svaki konstituirajući dio proizvoda. Europska agencija ne definira kombinirani proizvod, već se proizvod u napunjenoj štrcaljki može prijaviti prema Direktivi 2001/83/EC (eng. *Medicinal Product Directive*) ili prema Direktivi 93/42/EEC (eng. *Medical Device Directive*).

Pri prijavi proizvoda u napunjenoj štrcaljki potrebno je naći ravnotežu između propisanih zahtjeva i smjernica za medicinski proizvod i za dostavni spremnik, a u svrhu osiguravanja djelotvornosti, neškodljivosti, sigurnosti i funkcionalnosti gotovog proizvoda [2]. Internetske stranice regulatornih agencija su jako dobar izvor smjernica i standarada koji se mogu primijeniti u razvoju proizvoda.

FDA je izdao smjernicu zahtjeva za dobru proizvođačku praksu za kombinirane proizvode (eng. *Guidance for Industry and FDA Staff: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products, January 2017*). Ovaj dokument je nastao u suradnji više centra unutar američke agencije, i to CDER/CBER i CDRH centara, gdje je CDER - Centar za procjenu i istraživanje lijekova (eng. *Center for Drug Evaluation and Research*, CBER - Centar za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (eng. *Center for Biologics Evaluation and Research*) te CDRH - Centar za medicinske spremnike i radiološko zdravlje (eng. *Center for Devices and Radiological Health*). Osim ove, postoji niz drugih smjernica te izvora informacija i zahtjeva koje je potrebno sagledati pri razvoju kombiniranog proizvoda u štrcaljkama. Neki od njih su:

- Vodič za industriju: primarna ambalaža za pakiranje humanih i bioloških lijekova [eng. *Guidance for Industry: Container Closure System for Packaging Human Drugs and Biologics (May 1999)*]

- Vodič za industriju i zaposlenike FDA: staklene štrcaljke za dostavu lijekova i bioloških proizvoda: tehničke informacije nadopune standarda 11040-4 Međunardone organizacije za standardizaciju [eng. *Guidance for Industry and FDA Staff: Glass Syringes for Delivering Drugs and Biological products: Technical Information to Supplement International Organization for Standardization (ISO) Standard 11040-4 (draft, April 2013)*]
- Vodič za industriju i zaposlenike FDA: tehnička razmatranja za brizgalice, mlaznice i srodne injektore namijenjene za korištenje s lijekovima i biološkim proizvodima [eng. *Guidance for Industry and FDA Staff: Technical Considerations for Pen, Jet and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological products (June 2013)*]
- Vodič za industriju i zaposlenike FDA: medicinski spremnici s zaštitom od ozljeđivanja oštrim predmetima [eng. *Guidance for Industry and FDA Staff: Medical Devices with Sharp Injury Prevetion Features (August 2005)*]
- Vodič za industriju i zaposlenike FDA: primjena ljudskog čimbenika i inženjering upotrebljivosti za medicinske spremnike [eng. *Guidance for Industry and FDA Staff: Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices (February 2016)*]
- Vodič za industriju i zaposlenike FDA: razmatranja dizajna medicinskih spremnika namijenjenih za kućnu upotrebu [eng. *Guidance for Industry and FDA Staff: Design Considerations for Devices Intended for Home Use (November 2014)*]
- ICH M4Q – CTD kakvoća (eng. *quality*)
    - Prikladnost elemenata primarnog pakiranja (npr. Materijali, zaštita, kompatibilnost , sigurnost, izvedba itd. [eng. *suitability of container closure device (e.g. materials, protection, compatibility, safety, performance, etc.)*]
- ICH Q1A(R2) – stabilnost (eng. *stability*)
    - Funkcionalni testovi za sustave dostave lijekova (eng. *Functionality tests for dose delivery system*)
- ICH Q6A – specifikacije (eng. *specifications*)
    - Postupci testiranja i granice prihvatljivosti vezani uz funkcionalnost sustava dostave lijekova (eng. *Test procedures and acceptance criteria related to functionality of delivery system*)
- ICH Q8(R2) – Razvoj farmaceutskih proizvoda (eng. *Pharmaceutical Development*)
    - Pokazivanje ponovljivosti i točnosti doziranja (eng. *Demonstration of reproducible and accurate dose delivery*)
- ICH Q9 – Upravljanje rizicima za kakvoću (eng. *Quality Risk Menagement*)
- ISO standardi

  - 10993: Biokompatibilnsot (eng. *Biocompatibility*)
  - 11040-4: Pred-napunjenje štrcaljke – stakleno tijelo (eng. *Prefilled Syringes – Glass barrels*)
  - 11040-5: Pred-napunjenje štrcaljke – čepovi (eng. *Prefilled Syringes – Plunger stoppers*)
  - 11608: Sustavi injektiranja (eng. *Injection systems*)
  - 14971: Medicinski uređaji – primjena upravljanja rizicima za medicinske uređaje (eng. *Medical Devices – Application of risk management to medical devices*)
  - 23908: Zaštita od povrede oštrim predmetima – zahtjevi i metode testiranje (eng. *Sharps Injury Protection – Requirements and test methods*)
- USP generalna poglavlja
  - <1> Injekcije (eng. *Injections*)
  - <381> elastomerni zatvarači (eng. *Elastomeric Closures*)
  - <660> Spremnici (eng. *Containers*)
  - <1031> Biokompatibilnsot (eng. *Biocompatibility*)
  - <1207> Procjena nepropusnosti ambalaže (eng. *Packaging Integrity Evaluation*)

Prijavom i traženjem odobrenja za kombinirane proizvode u štrcaljkama regulatorne agencije štrcaljke razmatraju kao primarno pakiranje i kao funkcionalni spremnik. Karakteristike koje štrcaljke kao funkcionalni spremnik moraju zadovoljiti i njihov opis su prikazane u tablici 6.

Tablica 6. Karakteristike štrcaljki kao funkcionalnog spremnika

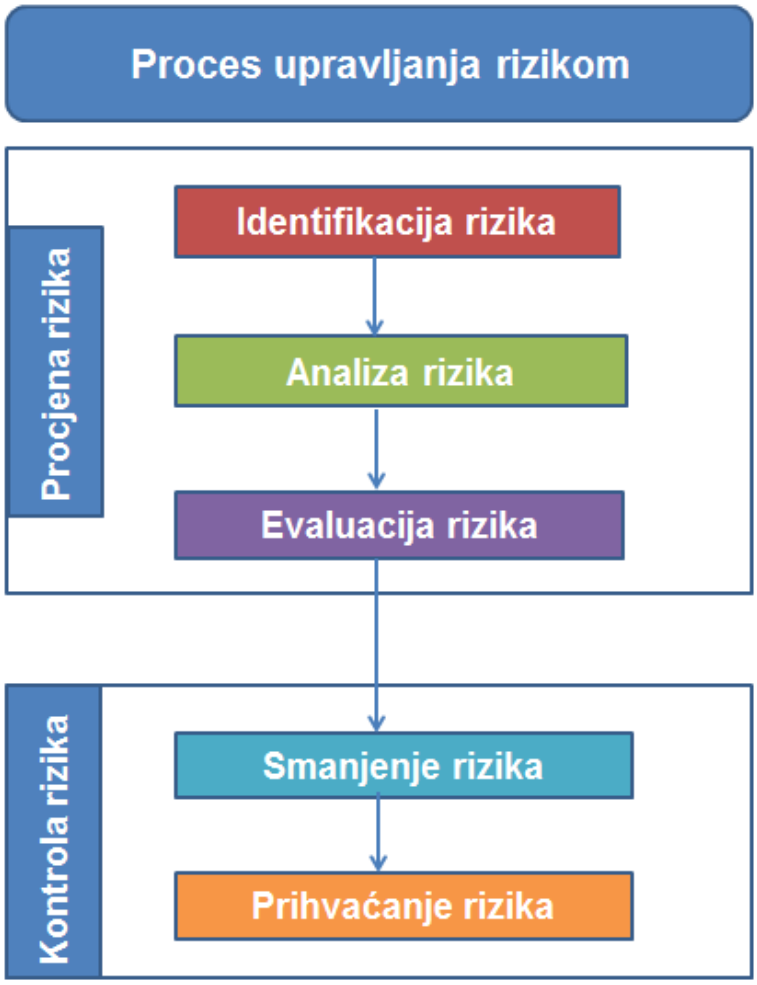
Karakteristika spremnika	**Opis karakteristike**
Dizajn (ulazni podaci, eng. *input*)	Osnovne informacije koje objašnjavaju općenitu potrebu za razvojem kombiniranog proizvoda u štrcaljkama
Dizajn (izlazni podaci, eng. *output*)	Opis vezan uz namijenjenu komercijalnu prezentaciju proizvoda
Biokompatibilnost	Karakterizacija sigurnosti svih komponenata štrcaljki za namijenjenu upotrebu
Verifikacija dizajna	Potvrda funkcioniranja kombiniranog proizvoda prema predviđenoj namjeni

Karakteristika spremnika	Opis karakteristike
Validacija dizajna (uključujući i zaštitu od ozljeda oštrim predmetom)	Potvrda sigurne i efikasne upotrebe od strane ciljanog korisnika koja uključuje uputu za upotrebu (eng. *Instruction for Use, IFU*) i dokumente za edukaciju korisnika ukoliko su potrebni
Funkcijska stabilnost	Informacije koje potvrđuju funkcionalnost kombiniranog proizvoda tijekom predviđenog roka valjanosti
Proizvodnja	Opis proizvodnog postupka i testnih kontrola napunjene štrcaljke

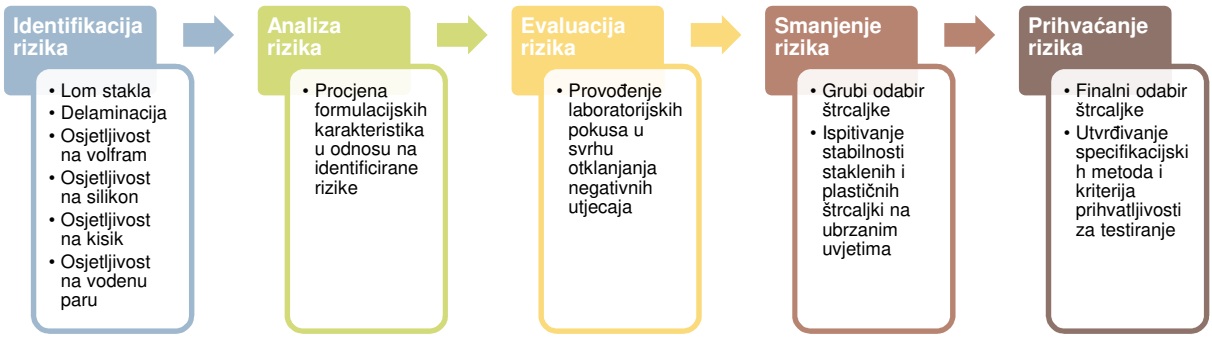
4.8. Analiza rizika pri odabiru štrcaljke za kombinirani proizvod

Pri odabiru štrcaljke za kombinirani proizvod, prema smjernici ICH Q9 – Upravljanje rizicima za kakvoću (eng. *Quality Risk Menagement*), poželjno je napraviti analizu rizika te objasniti metodologiju upravljanje rizicima u svrhu potvrde prikladno odabranog funkcionalnog spremnika. Upravljanje rizicima sastoji se od procjene rizika i kontrole rizika. Procjena rizika uključuje identifikaciju, analizu i evaluaciju rizika, dok kontrola rizika uključuje smanjenje i prihvaćanje/izbjegavanje preostalog rizika [13]. Proces upravljanja rizikom u svojim osnovnim dijelovima je prikazan na slici 23.

Detaljniji postupak upravljanja rizicima vezanim za odabir štrcaljke prikazan je na slici 24. Pri tome su u identifikaciji rizika navedeni potencijalni nedostaci staklenih i plastičnih štrcaljki. U daljnjem koraku, odnosno pri analizi rizika, procjenjuju se karakteristike formulacije koje mogu utjecati na svaki od identificiranih rizika (detaljnije prikazano u tablici 7). Identificirani rizici i analiza rizika temeljena na karakteristikama formulacije se evaluiraju tijekom razvoja proizvoda provođenjem laboratorijskih studija. Razmatranjem mogućih interakcija karakteristika štrcaljki i karakteristika formulacije te dizajniranjem i provođenjem laboratorijskih pokusa za utvrđivanje izraženosti te interakcije završava proces procjene rizika. Na temelju zaključaka proizišlih u fazi procjene rizika, identificirani rizici se kontroliraju njihovim smanjivanjem, što se uobičajeni provodi ispitivanjima pri ubrzanim uvjetima. Na ovaj način se potvrđuje nepostojanje određene interakcije štrcaljki i formulacije čime se rizik izbjegava, ili se potvrđuje stupanj interakcije čime se preostali rizik prihvaća [1.



Slika 23. Shematski prikaz procesa upravljanja rizikom



Slika 24. Prikaz procesa upravljanja rizikom pri odabiru štrcaljki za kombinirani proizvod

Za analizu identificiranih rizika možemo koristiti literaturne podatke i prethodna znanja te na temelju njih dizajnirati evaluaciju rizika laboratorijskim testiranjima, kao što je prikazano u tablici 7.

Tablica 7. Primjer analize rizika za odabir štrcaljke

Identificirani rizik	Faktori koji utječu na rizik
Delaminacija stakla	▪ Citratni, fosfatni i acetatni puferi ▪ pH ≥ 8 ▪ visoka koncentracija alkalijskih soli ▪ natrijeve soli organskih kiselina
Osjetljivost na volfram	▪ pH < 6 ▪ pozitivno nabijeni protein ▪ niska ionska jakost
Osjetljivost na silikon	▪ otopine proteina visoke koncentracije ▪ pH vrijednost blizu pI vrijednosti
Osjetljivost na kisik	▪ molekule sklone oksidacijskoj razgradnji
Osjetljivost na vodenu paru	▪ liofilizirani proizvod s niskim udjelom vode u kolaču

Sistematično strukturirani rizici i analiza formulacijskih faktora koji mogu imati značajan utjecaj na kvalitetu kombiniranog proizvoda te evaluacija rizika provođenjem laboratorijskih pokusa su preduvjet za razvoj proizvoda po principima *Quality by Design* metodologije na kojima regulatorne agencije imaju sve veći naglasak.

4.9. Ljudski čimbenik

Injekcijski kombinirani proizvodi su u sve većoj upotrebi uslijed sve većeg broja proteinskih terapeutika i monoklonskih antitijela koji se doziraju supkutanim ili intramuskularnim putem [14].

Kombinirani proizvodi su jedinstveni i po tome što je za ostvarenje ciljane sigurnosti i djelotvornosti lijeka potrebna korisnička interakcija, bilo da se radi o medicinskom osoblju ili o samim pacijentima. Razvoj kombiniranog proizvoda podrazumijeva kompleksan znanstveni i tehnički pristup, međutim neovisno o tome, ključni faktor za upotrebljivost kombiniranog proizvoda je ljudski čimbenik (eng. *Human Factors*).

Korisnici kombinirani proizvod doživljavaju kao jedinstvenu cjelinu, stoga je pri razvoju takvih proizvoda ključno objediniti kvalitetu lijeka i dizajn dostavnog spremnika. Pri tome dizajn spremnika uključuje dodatne rizike zbog povećane mehaničke kompleksnosti i upotrebljivosti proizvoda. Ukoliko element kombiniranog proizvoda koji se odnosi na lijek ima dokazane prednosti prema procijenjenom riziku, a pokaže se da element koji se odnosi na spremnik nije optimalan za dostavu lijeka, korisnost i upotrebljivost takvog sustava nije ostvarena.

Studija ljudskog čimbenika je ispitivanje interakcije čovjeka i tehnologije u svrhu osiguranja sigurnosti [14]. Uspješnost interakcije čovjeka i tehnologije uključuje poboljšanje njihove kompatibilnosti sa svrhom uklanjanja grešaka pri korištenju. Pri tome je ključno osigurati optimalno korisničko sučelje te identificirati i ukloniti, odnosno svesti na minimum, nepredviđene korisničke pogreške prikladnim rješenjima. Takva rješenja podrazumijevaju edukaciju, izradu detaljnih uputa za upotrebu, mehanizme zaštite od nenamjernog uboda iglom, samozaključavanje uređaja i sl.

Detaljno razumijevanje aspekata dizajna dostavnog spremnika i programa ispitivanja njegove upotrebljivosti je opisano u dva temeljna standarda ljudskog čimbenika:

- IEC 62366, Medicinski spremnici – primjena inženjeringa upotrebljivosti na medicinske uređaje [eng. *Medical Devices – Application of Usability Engineering to Medical Devices (2007)*]
- ANSI/AMI HE75, Inženjering ljudskih čimbenika – dizajn medicinskih spremnika [eng. *Human Factors Engineering – Design of Medical Devices (2009)*]

Osim navedenih, FDA priznaje i ISO 14971-1:2007 Medicinski spremnici – primijena upravljanja rizicima na medicinske spremnike [eng. *Medical Devices – Application of Risk Menagement to Medical Devices*].

Regulatorne agencije blisko surađuju s proizvođačima dostavnih spremnika u svrhu razlikovanja medicinskih proizvoda te sprečavanja grešaka i neželjenih efekata koji mogu nastati korisničkim pogreškama. Ključna smjernica za primjenu ljudskog čimbenika i korisničkog inženjeringa u dizajnu medicinskog dostavnog uređaja je Vodič za industriju i zaposlenike FDA: primjena ljudskog čimbenika i inženjering upotrebljivosti za medicinske spremnike (eng. *Draft Guidance for Industy and Food and Drug Administration Staff: Applying Human Factors and Usability Engineering to Optimize Medical Device Design*) iz 2011.

Povećana pažnja procjeni upotrebljivosti dostavnog spremnika od strane regulatornih tijela i industrije leži u činjenici da pogreške pri korištenju najčešće nisu posljedica mehaničkog kvara uređaja, već načina njegovog korištenja. Korisnička greška se u slučaju mehaničke ispravnosti uređaja događa u slučaju nepravilnog korištenja. To znači da

injekcijski kombinirani proizvodi nisu nužno intuitivni za korisnike. Korisnici često znaju držati uređaj u neprikladnom položaju te dodavati ili preskakati propisane korake. U studijama ljudskog čimbenika se pokazalo da su u slučajevima kada je dozirno dugme (eng. *button*) u obliku npr. kvake na vratima ili tipke za mijenjanje stanica na radio prijemnicima ljudi skloni njihovom okretanju, a ne pritiskivanju . Obzirom na tu činjenicu, ukoliko se dizajnira kombinirani proizvod s namjenom doziranja pritiskom na dostavno dugme svakako treba izbjegavati oblike koji ljude potiču na njegovo okretanje.

Studije ljudskog čimbenika uključuju korisničko sučelje (eng. *user interface*) koje je vrlo široko definirano i uključuje sve elemente spremnika sa kojima korisnik dolazi u kontakt, veličinu i oblik (većina spremnika je namijenjena za držanje u ruci) te kontrole (eng. *controls*) i zaslone (eng. *display*) tj. dijelove spremnika koje korisnici mogu vidjeti, čuti i opipati [14].

Korisničko sučelje uključuje i etiketu na spremniku, kutiju u kojoj se nalazi, uputu o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka, detaljne upute za korištenje te bilo koji drugi informacijski sadržaj. Korisničko sučelje treba u najvećoj mogućoj mjeri odražavati koncept ispravnog rukovanja putem svog izgleda i djelovanja („vidi i osjeti“ princip; „*look and feel*“).

Iskustva proizašla iz preko dvije tisuće studija ljudskog čimbenika, posebno kada se sagledaju korisnici koji prethodno nisu prošli edukaciju o korištenju kombiniranih proizvoda i korisnici koji su odlučili baciti upute za korištenje, su pokazala pregršt vrlo kreativnih i nepredvidivih načina na koji su ljudi koristili medicinski uređaj. Ljudi očekuju od medicinskog uređaja princip rada sličan njihovim prethodnim iskustvima i njihovim očekivanjima, tj predviđanjima načina rada. Na primjer, kada se korisnike pitalo zašto nisu pričekali propisano vrijeme doziranja prema uputi, vrlo često su kao razlog naveli da su očekivali da će doziranje biti trenutno. U velikom broju slučajevima kao temelj za takvo očekivanje navodili su kadrove kojih se sjećaju iz znanstveno fantastičnih serija, poput Zvjezdanih staza [14].

Opasnosti zbog neispravnog korištenja spremnika je vrlo često mnogo lakše izbjeći redizajniranjem spremnika nego li dodatnom edukacijom ili pojašnjenjima u uputama, zato jer upute ne moraju nužno biti uz korisnika kada mu trebaju, a edukacija ovisi o točnosti i cjelokupnosti zapamćenog.

Kategorizacija postupaka potrebnih za korištenje injekcijskog kombiniranog proizvoda započinje procjenom rizika. Procjena rizika provodi se u interdisciplinarnom timu unutra kojeg se razmatraju karakteristike formulacije, spremnika i stanja pacijenta, odnosno bolesti. Općenito najveći rizik vezan za injekcijske kombinirane proizvode predstavlja poddoziranje, predoziranje i krivo mjesto doziranja. Pri procjeni rizika se svakom od navedenih rizika pridruži kategorija ozbiljnosti, prema tablici 8, odnosno vjerojatnosti događaja, prema tablici 9.

Tablica 8. Kategorije ozbiljnosti i njihovo vrednovanje

Kategorija	Opis rizika	Vrednovanje
Kritično	Životno ugrožavajući događaj ili smrt	5
Značajno	Trajna ozljeda ili medicinskom intervencijom (npr.slomljena kost, oštećivanje organa)	4
Umjereno	Ozljeda koja nije trajna, ali zahtjeva manju medicinsku intervenciju (npr.infekcija)	3
Manje značajno	Privremeno i neiscrpljujuće stanje boli/nelagode (npr. glavobolja, mučnina)	2
Zanemarivo	Stanje nezadovoljstva	1

Tablica 9. Kategorije vjerojatnosti i njihovo vrednovanje

Kategorija	Kriterij	Vrednovanje
Često	≥1 na 1000	5
Vjerojatno/Moguće	<1 na 1000, odnosno ≥1 na 10 000	4
Povremeno	<1 na 10 000, odnosno ≥1 na 100 000	3
Malo vjerojatno	<1 na 100 000, odnosno ≥1 na 1 000 000	2
Vrlo malo vjerojatno	<1 na 1 000 000	1

Na temelju ozbiljnosti i vjerojatnosti događaja, procjenjuje se je li potrebno provesti dodatne akcije u svrhu smanjenja rizika. Do takve procjene se dolazi množenjem procijenjenih vrijednosti za ozbiljnost i vjerojatnost događaja, kao što je prikazano u tablici 11, čime je dobivenim numerički pokazatelj stupnja rizika. Na temelju unaprijed postavljenih kriterija, prikazanih u tablici 12, određuje se potreba za daljnjim aktivnostima sa svrhom smanjenja rizika. Prihvatljivost rizika se osim numeričkim pokazateljima vrlo često označava i bojama, gdje zelena boja označava prihvatljivo, žuta ili narančasta srednje rizično, a crvena boja neprihvatljivo stanje rizika. Označavanje bojama je vrlo jednostavan, slikoviti prikaz koji daje jasnu informaciju o procijenjenim rizicima.

Tablica 11. Kriteriji za prihvaćanje rizika

Brojčana vrijednost prihvatljivosti rizika	Oznaka prihvatljivosti rizika	Potrebne aktivnosti u svrhu smanjenja rizika
1 – 4	Prihvatljivo (zeleno)	Nema potrebe za daljnjim aktivnostima
5 – 9	Srednje rizično (žuto ili narančasto)	Potrebno je objašnjenje ili daljnje aktivnosti
10 – 25	Neprihvatljivo (crveno)	Potrebne su daljnje aktivnosti

Tablica 12. Prikaz brojčanih vrijednosti prihvatljivosti rizika

	Prihvatljivost rizika					
Vjerojatnost						
5	5	10	15	20	25	
4	4	8	12	16	20	
3	3	6	9	12	15	
2	2	4	6	8	10	
1	1	2	3	4	5	
	1	2	3	4	5	Ozbiljnost

Analiza rizika se provodi u svrhu određivanja slijeda događaja koji mogu rezultirati izlaganjem pacijenta ili drugih korisnika identificiranim rizicima. AFMEA analiza (eng. *The application failure modes and effects analysis*), odnosno UFMEA analiza (eng. The user *application failure modes and effects analysis)* je oruđe koje se koristi za identifikaciju korisničkih grešaka za svaki korak pri korištenja spremnika i potencijalne štete povezane s korisničkom greškom. Na temelju AFMEA/UFMEA procjene definiraju se dvije osnovne kategorije:

1) Kritične aktivnosti/koraci
   Korak koji potencijalno može rezultirati klinički značajnom štetom ukoliko se preskoči ili nepotpuno provede. Ovakvi koraci se vrednuju kao 4 (značajni) ili 5 (kritični)
2) Ključne aktivnosti/koraci
   Korak koji se preskoči ili nepotpuno provede potencijalno može uzrokovati nemogućnost ostvarenja primarne funkcije samog spremnika kao elementa

kombiniranog proizvoda. Ovi koraci se vrednuju kao 3 (umjereni), 2 (manje značajni) ili 1 (zanemarivi)

Prema preporukama FDA samo aktivnosti/koraci koji se definiraju kao kritični i ključni ulaze u razmatranja tijekom provođenja studija ljudskog čimbenika. Ostale aktivnosti/koraci za koje je procijenjeno da ne utječu direktno na ostvarivanje primarne funkcije medicinskog uređaja se nazivaju pomoćne (eng. *ancillary*) te se u ovakvim studijama ne procjenjuju. Te aktivnosti/koraci uključuju npr. pranje ruku, pritiskanje mjesta injektiranja vatom nakon vađenja igle i slično. Iako se ne procjenjuju, tijekom provođenja studija procjene ljudskog čimbenika vrše se zabilješke jesu li ove aktivnosti provedene ili nisu.

Studija ljudskog čimbenika je ključna za potpuno razumijevanje načina na koji će se kombinirani proizvod koristiti te za završnu procjenu potencijalnih korisničkih grešaka. Bitno je napomenuti da se jednako detaljne procijene vrše za kombinirane proizvode u razvoju, kao i za tržišne proizvode koji se modificiraju u sklopu životnog ciklusa lijeka. Strategije smanjenja rizika koje se definiraju tijekom razvoja kombiniranog proizvoda, a uključuju modificiranje dizajna sučelja, upute za korisnike i/ili edukaciju sa svrhom smanjivanja korisničkih grešaka se moraju provesti prije prijave proizvoda na regulatorna tijela. Neprihvatljivo je prijaviti kombinirani proizvod za koji je ustanovljeno da zbog manjkavog dizajna može doći do negativnih kliničkih implikacija na pacijenta, već se te manjkavosti moraju rješavati modificiranjem dizajna prije prijave na agencije [15].

Uobičajeni proces ispitivanja ljudskog čimbenika se sastoji od slijedećeg:

a) Prikupljanje „povijesnih“ podataka (istraživanje tržišta, korisničke pritužbe, podaci o neželjenim učincima)
b) Uspostavljanje profila korisnika i korisničkog okružja
c) Inicijalna analiza rizika
d) Provođenje formativnog ispitivanja ljudskog čimbenika (eng. *Formative Human Factors study*) i revizija analize rizika te potencijalna promjena dizajna
e) Provođenje dodatnog formativnog ispitivanja ljudskog čimbenika u svrhu potvrde uklanjanja rizika
f) Provođenje završnog ispitivanja ljudskog čimbenika (eng. *Summative Human Factors Study*) u svrhu validacije dizajna

4.9.1. Profil korisnika

Pri određivanju profila korisnika potrebno je:

- Identificirati krajnjeg korisnika (pacijent, član obitelji, medicinsko osoblje)
- Utvrditi razinu edukacije koju će korisnici morati proći
- Utvrditi karakteristike korisnika (stavovi, ponašanje) koji mogu utjecati na korištenje
- Utvrditi načine na koje korisnik može upotrebljavati kombinirani proizvod, a da mogu izazvati štetu

Karakteristike korisnika na temelju kojih se postavlja korisnički profil uključuju:

- Fizičku veličinu, snagu i izdržljivost
- Fizičke vještine, fleksibilnost i koordinaciju
- Stanje osjetila (vid, sluh, opip)
- Kognitivne sposobnosti uključujući pamćenje
- Medicinsko stanje zbog kojeg je potrebno koristiti kombinirani proizvod
- Ostala medicinska stanja
- Pismenost
- Mentalno i emotivno stanje
- Prethodno korištenje kombiniranog proizvoda
- Sposobnost učenja i prilagodbe novom kombiniranom proizvodu
- Volja i motivacija za korištenje kombiniranog proizvoda

4.9.2. Profil korisničkog okružja

Kombinirani proizvodi se mogu koristiti u raznovrsnim okolišnim uvjetima. Pri postavljanju profila korisničkog okružja potrebno je uzeti u obzir prostor, osvjetljenje, stupanj buke i aktivnosti. Korisničko okružje se općenito može podijeliti na klinički i ne-klinički okoliš. Klinički okoliš uključuje slijedeće karakteristike:

- Sobe mogu biti prometne i pune (odvlačenje pažnje korisniku)
- Osvjetljenje može biti slabo (otežano gledanje u zaslon i kontrole)
- Razina buke može biti visoka (otežano slušanje zvukova)

Ne-klinički okoliš, osim karakteristika kliničkog, ima i dodatne karakteristike:

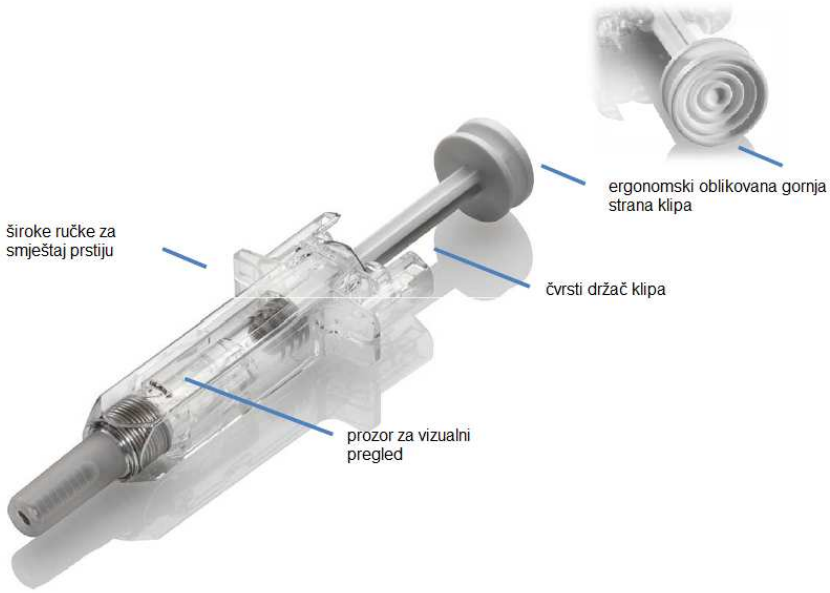
- Nečisti okoliš
- Nepouzdane komunalije (nečista voda)

- Jako visoke temperature (znojenje ruku korisnika) ili jako niske temperature (grčenje ruku i smanjena osjetljivost)
- Visoki stupanj vlage u zraku (potencijalna kondenzacija)
- Neovlašteni korisnici mogu biti u blizini, poput djece koja se mogu ozlijediti rukujući kombiniranim proizvodom, mogu oštetiti sam spremnik ili promijeniti postavke na njemu (promijeniti dozu)

4.9.3. Korisničko sučelje

Korisničko sučelje uključuje sve elemente spremnika s kojima je korisnik u kontaktu tijekom korištenja kombiniranog proizvoda, njegove pripreme (vađenje iz pakiranja, podešavanje) ili održavanja. Najučinkovitiji način sprečavanja neprikladnog korištenja kombiniranih proizvoda je poboljšanje dizajna korisničkog sučelja. Korisničko sučelje u najvećoj mogućoj mjeri treba odražavati koncept ispravnog rukovanja svojim izgledom i funkcioniranjem. Odgovarajućim dizajnom korisničkog sučelja postiže se intuitivno učinkovito i sigurno korištenje (eng. *look and feel operation*) [14, 15].

Jedan od bitnih elemenata korisničkog sučelja je funkcionalnost u skladu sa sposobnostima, očekivanjima i predviđenim ponašanjem korisnika. Korisnik tako očekuje da će se fizički slični spremnici koristiti na istovjetan način. Dodatno, pri dizajnu sučelja treba obratiti pažnju na sposobnosti korisnika gdje je za na primjer stariju populaciju potrebno osigurati širi rubni dio štrcaljke koji se jednostavnije može smjestiti između prstiju, ergonomski oblikovani vrh klipa i veliki prostor za vizualni pregled sadržaja štrcaljke (slika 25) te se na taj način osigurava ispravno rukovanje napunjenom štrcaljkom.



Slika 25. Primjer ergonomski oblikovane štrcaljke

4.9.4. Studije ljudskog čimbenika

Studije ljudskog čimbenika provode se u svrhu razumijevanja i optimizacije načina korištenja tehnologije od strane čovjeka [15]. Općenito se studije ljudskog čimbenika dijele na formativne studije (eng. *formative study*) i završne studije (eng. *summative study*). Cilj obje vrste studija je pokazati da su potencijalne greške u rukovanju uklonjene ili svedene na minimalnu prihvatljivu mjeru pri korištenju u realnim uvjetima.

Formativne studije daju uvid u procjenu dizajna spremnika i uputa za upotrebu. Ovakve studije su korisne za utvrđivanje potencijalnih neidentificiranih ili nedovoljno proučenih poteškoća u korištenju tijekom samog razvoja spremnika. Mogu se provoditi na prototipovima spremnika s koncepcijskim uputama za upotrebu i na malom broju ispitanika. Rezultati formativnih studija služe za poboljšanje dizajna spremnika ili daju uvid u jasnoću uputa za upotrebu. One se mogu provoditi uzastopno sve dok se uređaj ne smatra optimiranim do mjere da se može provesti njegova validacija u završnoj studiji ljudskog čimbenika. Osim za sam dizajn spremnika, formativne studije služe i za ustanovljavanje odgovarajućeg dizajna uputa za upotrebe, te eventualne potrebe za provođenjem edukacije krajnjeg korisnika o upotrebi (eng. *user training requirement*). Dizajn uputa za upotrebu i potreba za edukacijom korisnika su posebno značajni kod složenijih spremnika (npr. kompleksnih auto-injektora sa štrcaljkama). Učinkovitost edukacije se može procijeniti simulacijom korištenja nakon koje ispitanici ocjenjuju prikladnost edukacije i mogućnost korištenja uređajem.

Formativne studije ljudskog čimbenika mogu obuhvaćati cjelokupno rukovanje s napunjenim spremnikom, ali i procjenu pojedinih komponenti spremnika. Primjer formativnog ispitivanja rukovanja s napunjenom štrcaljkom dan je u tablici 12. Ovakvo ispitivanje obuhvaća procjenu broja pogrešnog ili otežanog korištenja štrcaljke od ukupnog broja ispitanika u svakom pojedinom koraku korištenja [15].

Tablica 12. Primjer formativnog ispitivanja korištenja napunjene štrcaljke

Korak	Korisničke pogreške	Blisko pogrešnom korištenju	Korisničke poteškoće
Skidanje plastične kapice s glave štrcaljke	0	0	0
Spajanje igle	1	1	1
Umetanje igle u injekcijsko mjesto	2	0	1
Injektiranje doze	3	6	5
Uklanjanje igle s injekcijskog mjesta	0	0	0
Zbrinjavanje iskorištene igle	1	1	0

Temeljem ovako prikupljenih rezultata radi se ublažavanje (eng. *mitigation*) prethodno procijenjenih rizika koje mogu uključivati modifikaciju dizajna spremnika, poboljšanje uputa za upotrebu ili potrebu za edukacijom korisnika, a u svrhu smanjenja ponavljanja korisničkih poteškoća u daljnjim ispitivanjima.

Formativne studije ljudskog čimbenika mogu služiti i za procjenu, odnosno odabir pojedine komponente štrcaljke, poput igle. Injektibilnost vrlo viskozne formulacije, uz korištenje različitih igala procijenjena je od strane 10 ispitanika pri čemu je svaki ispitanik dobio štrcaljku napunjenu s 1 mL viskozne formulacije. Prije injektiranja ispitanici su educirani o načinu korištenja napunjene štrcaljke. Cilj ispitivanja je procijeniti injektibilnost u smislu jednostavnosti injektiranja i protoka formulacije kroz iglu korištenjem ljestvice od 1 do 4. Pri tom je kriterij za odabir broja postavljen prema tablici 13. Kriterij prihvatljivost igle za ciljanu formulaciju je postavljen na način da je igla prihvatljiva ukoliko je ukupan rezultat svih ispitanika rezultirao brojem do 30 [11]. Rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 14.

Tablica 13. Kriteriji za procjenu injektibilnosti

Rangiranje	Opis
1	• nemoguće ili vrlo teško injektiranje • formulacija ne protječe ili kapa
2	• teško injektiranje • na početku formulacija kapa, naknadno ima kontinuirani protok
3	• umjereno teško injektiranje • kontinuirani protok formulacije
4	• jednostavno injektiranje • kontinuirani protok formulacije

Tablica14. Rezultati ispitivanja injektibilnosti

Igla		Pojedinačni rezultati										Ukupan rezultat
Gauge	Duljina (mm)	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	
22	40	4	4	4	3	3	4	4	3	3	4	36
23	16	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	38
23	30	3	3	1	1	2	4	4	2	3	2	25
24	25	3	2	1	1	2	2	3	1	3	2	20
25	15	3	2	1	1	2	1	1	1	3	2	17
25	25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
26	12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10

Prema dobivenim rezultatima i unaprijed postavljenim kriterijima na primjeru ove formulacije, odbacuju se igle 22G i 23G, dok su ostale testirane igle zadovoljile uvjete prihvatljivosti. Za finalni odabir igle poželjno je provesti i instrumentalna ispitivanja sila kliženja i potiskivanja, uzimajući u obzir povratni pritisak tkiva te na temelju cjelokupnih rezultata ispitivanja izvršiti finalni odabir.

Prema saznanjima dobivenih u formativnim ispitivanjima provode se završne studije koje imaju cilj potvrditi učinkovitost i sigurnost korištenja s nekolicinom ili bez ikakvih poteškoća za krajnjeg korisnika. Realno i cjelokupno završno (validacijsko) testiranje spremnika treba potvrditi sigurnu i učinkovitu upotrebu spremnika od strane ispitanika koji predstavljaju krajnjeg korisnika u očekivanom korisničkom okružju za kritične i ključne aktivnosti/korake u korištenju.

Formativno i završno ispitivanje ljudskog čimbenika provodi se prema unaprijed definiranim protokolima ispitivanja i kriterijima prihvatljivosti. Američka regulatorna agencija (FDA) potiče proizvođače kombiniranih proizvoda na predočenje protokola ispitivanja agenciji i međusobni dogovor oko svih aspekata provođenja formativnog i/ili završnog ispitivanja. Vrlo često agencija traži i uzorke spremnika na kojima se planira provesti ispitivanje ili video zapis o planiranom načinu korištenju spremnika. Na temelju predočenog protokola, realnog uzorka spremnika, uputa za upotrebu ili video zapisa agencija dogovara s proizvođačem potrebu i opsežnost provođenja ispitivanja ljudskog čimbenika.

5. Zaključak

Razvoj farmaceutskih oblika u napunjenim štrcaljkama je vrlo kompleksan, dugotrajan i interdisciplinarni postupak kojim je potrebno potvrditi kakvoću razvijenog oblika, kao i učinkovitost i sigurnost primjene od strane krajnjeg korisnika. Pri razvoju ovakvih oblika lijekova potrebno je uzeti u obzir specifičnosti formulacije i spremnika za formulaciju, te potvrditi njihovu međusobnu kompatibilnost i ispravnu primjenu ispitivanjem ljudskog čimbenika.

Glavni čimbenici koje je potrebno uzeti u obzir pri razvoju kombiniranih proizvoda su specifičnosti formulacije lijeka i specifičnosti štrcaljki te ispitati njihov međusoban odnos. Pri tom je od iznimne važnosti uzeti u obzir viskoznost formulacije i njenu osjetljivosti na ostatne elemente, poput volframa, silikona i adheziva koji se koriste pri proizvodnji samih štrcaljki.

Razvoj proizvoda u napunjenim štrcaljkama je umnogome kompleksniji od razvoja proizvoda u standardnim prezentacijama, poput bočica i ampula, jer u ovom slučaju spremnik služi kao primarna ambalaža koja mora zadovoljiti i uvjete funkcionalnosti tijekom cijelog roka valjanosti proizvoda. Funkcionalnost se postiže odgovarajućim dizajnom osnovnih elemenata štrcaljki koji ovisi o karakteristikama formulacije, ali i sposobnostima, očekivanjima i ponašanju krajnjeg korisnika, posebice kada se radi o lijekovima za samo administraciju.

S regulatorne strane razvoj kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama nije do kraja definiran, iako postoje brojni zahtjevi i smjernice posebice vezani uz dostavni spremnik. Stoga je pri razvoju ovakvog tipa proizvoda potrebno naći ravnotežu u zahtjevima za medicinski proizvod i dostavni spremnik, a ovisno o procjeni složenosti i upotrebljivosti spremnika. Pri tome je uputno služiti se analizom rizika, uz prethodno jasno postavljena kriterije prihvatljivosti i uz korištenje ispravne metodologije upravljanja prepoznatim rizicima.

Razvoj kombiniranih proizvoda u napunjenim štrcaljkama uključuje i provođenje studija ljudskog čimbenika koje imaju pozitivni učinak na djelotvornost i neškodljivost proizvoda, te na smanjenje tržišnih reklamacija, korisničkih prigovora i modifikacija nakon dobivenog odobrenja proizvoda. Studije ljudskog čimbenika daju uvid i u tržišnu prednost nekog proizvoda obzirom na korisničke dojmove o njemu.

6. Literatura

[1] U.S. Department of Health and Human Services, FDA 2017: Guidance for Industry and FDA staff. Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products. Available from: *http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM429304.pdf . Accessed January16, 2017.*

[2] Peri A., Methuku P and Srivani V. Pre-filled syringes: a review on regulatory requirement, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 5, Issue 6, 2015: 2075-2095

[3] Sacha G., Rogers J. A. and Miller R.L. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges, Pharm Dev Technol, 2015; 20(1): 1-11

[4] Stout D and Vilivalam V. Plastic prefilled syringes: a better fit for autoinjector system. Pharmtech. Available from: *http://www.pharmtech.com/plastic-prefilled-syringes-better-fit-autoinjector-systems. Accessed January16, 2017.*

[5] Chaubal, M. Prefilled syringes for viscous formulations. Ondrugdelivery. Available from: *http://www.ondrugdelivery.com/publications/44/Baxter.pdf. Accessed January16, 2017.*

[6] U.S. Department of Health and Human Services, FDA 2013: Guidance for Industry and FDA staff .Technical Considerations for Pen, Jet and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products. Available from: *http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM147095.pdf. Accessed January16, 2017.*

[7] U.S. Department of Health and Human Services, FDA 2013: Draft Guidance for Industry and FDA Staff .Glass Syringes for Delivering Drug and Biologic Products: Techical Information to Supplement International Organization for Standardization (ISO) Standard 11040-4. Available from: *http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM346181.pdf. Accessed January16, 2017.*

[8] Richard Featherstone Combination products – Human factors & combination products. Drug Development and Delivery. Available from: *http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/COMBINATION-PRODUCTS-Human-Factors-Combination-Pro-871.aspx. Accessed January16, 2017.*

[9] Makwana S., Basu B., Makasana Y. and Dharamsi A. Prefilled syringes:an innovation in parenteral packaging. Int J Pharm Investig. 2011 Oct-Dec; 1(4): 200–206

[10] Adler M. Challenges in the Development of Pre-filled Syringes for Biologics from a Formulation Scientist Point of View. Am Pharm Rev, Vol 15(1), Feb 2012

[11] Cilurzo F, Selmin F, Minghetti P, Adami M, Bertoni E, Lauria S and Montanari L, Injectability evaluation:an open issue. AAPS PharmSciTech, 2011 (june), Vol 12(2), pp 604-609

[12] Berljak I. Ekstrahirane i otpuštene tvari. Belupo. Available from: *http://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiv9MfD_YDSAhUEVRQKHRhOC8wQFggXMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.belupo.hr%2FDefault.aspx%3Fsid%3D12585&usg=AFQjCNF82IWrTmyId-2fiFP9cyYnNyMlsQ&bvm=bv.146496531,bs.2,d.bGs. Accessed January16, 2017.*

[13] Saffell-Clemmer W. Risk management approach to prefilled syringe selection for biotechnology products. Ondrugdelivery. Available from: *http://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/publications/Prefilled_Syringe_Selection_OnDrugDelivery.pdf . Accessed January16, 2017.*

[14] PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Human Factors Studies for Injectable Combination products: From Planning to Reporting; 2014, 68 347-361.

[15] U.S. Department of Health and Human Services, FDA 2016: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff . Applying Human Factors and Usability Engineering to Optimize Medical Device. Available from: *http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM259760.pdf. Accessed January16, 2017.*