

Analiza čepova u farmaceutskoj industriji

Kašaj, Željka

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:965059>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Željka Kašaj

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Željka Kašaj

ANALIZA ČEPOVA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Juraj Šipušić
 prof. dr. sc. Sandra Babić
 dr. sc. Mirjana Novak Stankov

Zagreb, rujan 2018

Zahvaljujem se svojem mentoru, prof.dr.sc. Juraj Šipušiću na stručnoj pomoći, brojnim konstruktivnim savjetima i kvalitetnim smjernicama kojima mi je pomogao u izradi ovog rada. Također se zahvaljujem komentorici dipl.ing Maji Kliček na korisnim savjetima i ugodnoj atmosferi prilikom izrade eksperimentalnog dijela rada. Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na velikoj moralnoj podršci tijekom studiranja.

Sažetak

Analiza čepova u farmaceutskoj industriji

Farmaceutski proizvodi koji se primjenjuju parenteralno su dizajnirani, formulirani i pakirani tako da budu sterilni i da zadržavaju svoju sterilnost. Čepovi i odgovarajući spremnik čine primarnu ambalažu takvih proizvoda.

Cilj ovog rada je upoznati se s pojmom gumenih čepova u sterilnoj proizvodnji, njihovim sastavom, čišćenjem, sterilizacijom, silikonizacijom, premazivanjem i njihovom interakcijom s farmaceutskim proizvodom.

Eksperimentalni dio rada opisuje analize kojima se gumeni čepovi trebaju podvrgnuti u farmaceutskoj industriji prije formiranja gotovog proizvoda.

Ključne riječi: farmacija, čepovi, gumeni čepovi, sterilizacija

Summary

Analysis of stoppers in the pharma industry

Pharmaceutical products that are administered parentally are designed, formulated and packaged so that they are sterile and retain their sterility. Bottles and an appropriate stoppers make the primary packaging of such products.

The aim of this work is to introduce the term "rubber stoppers" in sterile production, their composition, purification, sterilization, siliconization, coating and their interaction with a pharmaceutical product.

The experimental part of the work describes the analysis by which the rubber stoppers should be subjected to the pharmaceutical industry prior to the formation of the finished product.

Key words: pharmacy, stoppers, rubber stoppers, sterilization

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. LIJEKOVI I NJIHOVA PODJELA | 2 |
| 2.1.1. PARENTERALNA PRIMJENA LIJEKOVA | 5 |
| 2.1.2. STERILNI DOZIRNI OBLICI | 5 |
| 2.2. PAKIRANJE FARMACEUTSKIH PROIZVODA | 8 |
| 2.2.1. KLJUČNE FUNKCIJE FARMACEUTSKE AMBALAŽE | 10 |
| 2.2.2. PAKIRANJE STERILNIH DOZIRNIH OBLIKA | 12 |
| 2.3. GUMENI ČEPOVI | 18 |
| 2.3.1. SASTAV | 19 |
| 2.3.2. PROIZVODNJA | 20 |
| 2.3.3. ČIŠĆENJE I STERILIZACIJA | 21 |
| 2.3.4. SILIKONIZACIJA | 23 |
| 2.3.5. PREMAZIVANJE | 24 |
| 2.3.6. INTERAKCIJE GUMENIH ČEPOVA S LIJEKOM | 25 |
| 2.4. ANALIZE GUMENIH ČEPOVA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI | 27 |
| 2.4.1. IDENTIFIKACIJA | 27 |
| 2.4.2. POSTUPCI ISPITIVANJA | 36 |
| 2.4.3. FARMAKOPEJA | 38 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 39 |
| 3.1. MATERIJALI | 39 |
| 3.2. INSTRUMENTI | 40 |
| 3.3. IDENTIFIKACIJA IR | 41 |
| 3.4. FIZIKALNO–KEMIJSKA ANALIZA | 42 |
| 3.5. ANALIZE FUNKCIONALNOSTI | 48 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 4. REZULTATI | 50 |
| 5. RASPRAVA..... | 54 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 56 |
| 7. POPIS SIMBOLA | 57 |
| 8. LITERATURA..... | 58 |
| 9. ŽIVOTOPIS..... | 60 |

1. UVOD

Farmaceutska industrija je grana kemijske industrije kojoj je osnovna djelatnost industrijska proizvodnja farmaceutskih sirovina, gotovih lijekova i drugih sredstava za zaštitu zdravlja. Zbog velike važnosti farmaceutskih proizvoda u sustavu zdravstvene zaštite, posvećuje im se posebna pozornost, pa su u skladu s time doneseni vrlo strogi nacionalni i međunarodni propisi kojima se osigurava njihova podobnost za namjeravanu uporabu, te kvaliteta, djelotvornost i neškodljivost u utvrđenom roku valjanosti. Farmaceutska industrija dužna je poštovati propisane standarde uspostavljanjem sveobuhvatnoga sustava osiguranja kvalitete. Sveukupni proizvodni proces mora biti usklađen s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse (GMP).

S razvojem farmaceutske industrije, tj. dolaskom novih proizvoda na tržište, razvija se i farmaceutska ambalaža koja mora ispunjavati sve strože zahtjeve kvalitete i sigurnosti, a da istovremeno bude cjenovno što prihvatljivija. Područje pakiranja lijekova jedno je od najbitnijih područja, tako da se danas može slobodno tvrditi kako je pakiranje farmaceutskih proizvoda znanost o zatvaranju i čuvanju proizvoda prilikom skladištenja, prijevoza i prodaje do krajnjeg potrošača.

Gumeni čepovi koji se koriste u farmaceutskoj industriji važan su dio primarne ambalaže pri pakiranju lijekova za parenteralnu upotrebu. Čepovi zajedno sa spremnikom održavaju sterilnost lijeka i sprječavaju ulazak tvarima koje dovode do onečišćenja proizvoda. Ovaj rad opisuje važne aspekte koji se moraju uzeti u obzir pri proizvodnji čepova za farmaceutske proizvode kao i razne analitičke metode i provjere koje čepovi moraju proći da bi se uopće mogli koristiti.

2. TEORIJSKI DIO

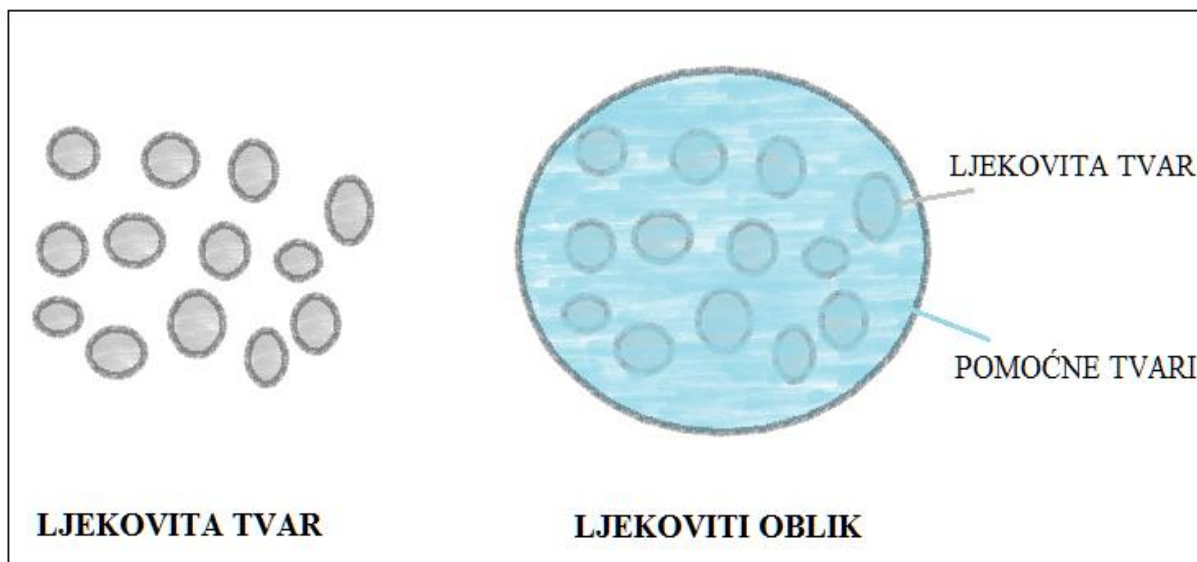
2.1. LIJEKOVI I NJIHOVA PODJELA

Lijekovi (medikamenti, lat. *medicamenta*) su ljekovite tvari biljnog i životinjskoga podrijetla te organski i anorganski sintetski proizvodi za koje je znanstvenim postupkom utvrđeno da se u određenim količinama i na određen način mogu upotrebljavati radi otkrivanja, suzbijanja, olakšavanja, ublažavanja i liječenja bolesti ili simptoma bolesti i štetnih pojava u čovječjem i/ili životinjskom organizmu, odnosno radi drugih medicinski opravdanih ciljeva. U lijekove se u pravnom smislu ubrajaju i krv i krvni derivati, zavojni materijal, sredstva za šivanje rana te sredstva za zubotehniku. Lijekovi se često nazivaju korisnim otrovima, jer su otrovi u malim dozama uglavnom dobri lijekovi, a korisni lijekovi u prevelikim su dozama otrovni. Osnovni su preduvjeti za upotrebu lijeka njegova djelotvornost, pouzdanost, neškodljivost, propisanost kvalitete, s jasnom uputom o području i načinu primjene, mogućim popratnim pojavama i stanjima u kojima se određeni lijek ne smije primjenjivati. [1]

Lijekovi se ne smiju izdavati i primjenjivati bez prethodne dozvole ili registracije službenog administrativnog organa, kojoj prethode opsežna ispitivanja. U sklopu takvih ispitivanja, kojima se pouzdano vrednuje svaki novi lijek, provode se:

- a) fizikalno-kemijska ispitivanja, kojima se utvrđuje kemijsko ustrojstvo ili sastav lijeka, topljivost, kristalni oblik, sadržaj djelatne tvari, čistoća, postojanost;
- b) farmakološko-toksikološka ispitivanja na pokusnim životinjama i izdvojenim životinjskim organima, kojima se može u određenoj mjeri predvidjeti moguća djelotvornost i neškodljivost za čovjeka;
- c) početna klinička ispitivanja manjeg opsega na zdravim i bolesnim ljudima, a potom opsežnija klinička ispitivanja na bolesnicima, kojima se provjerava i potvrđuje ljekovit učinak utvrđen pokusima na životinjama, određuju granice učinkovita doziranja, utvrđuje djelovanje lijeka u organizmu i njegov povoljan učinak bez štetnih posljedica za ljudski organizam. [1]

Ljekovite tvari (ili aktivne komponente, tj. ono što djeluje) ukomponirane su s pomoćnim tvarima u ljekoviti oblik (Slika 2.1.) koji mora biti stabilan, učinkovit, siguran, te jednostavan za primjenu. Pomoćne tvari pri izradi lijeka daju lijeku izgled, boju, okus, no moraju biti terapijski inaktivne, netoksične i kompatibilne sa aktivnom supstancom.



Slika 2.1. Oblikovanje lijekovitog oblika

Lijekovi se dijele u skupine prema načinu proizvodnje, podrijetlu djelatne tvari, obzirom na lijekovite oblike, jačini djelovanja, načinu izdavanja, terapijskoj upotrebi, zakonskim odredbama o autorskim pravima i propisima o izdavanju, te načinu primjene.

Prema načinu proizvodnje razlikuju se: gotovi lijekovi te magistralni i galenski pripravci. Gotovi lijekovi proizvodi su prirodnoga, biološkog ili sintetskoga podrijetla koji se dobivaju industrijski ili laboratorijski, a upotrebljavaju se u obliku i pakiranju u kojem ih proizvođač stavlja u promet. Magistralni i galenski pripravci izrađuju se u ljekarnama. Za njihovu pripremu koriste se tvari prirodnoga (biljnog, životinjskog) ili kemijsko-sintetskoga podrijetla. Pritom se magistralni pripravci izrađuju na temelju liječničkoga recepta, a galenski pripravci prema farmakopejskim i drugim propisima.

Prema podrijetlu djelatne tvari razlikuju se lijekovi prirodnoga, kemijsko-sintetskog i biosintetskoga te biološkog podrijetla.

Obzirom na lijekovite oblike lijekovi se dijele na: oblike droga (biljni prašci, infuzi, dekoti, macerati, tinkture, ekstrakti...), čvrste lijekovite oblike (prašci, pilule, tablete, dražeje, kapsule, supozitoriji...), polučvrste lijekovite oblike (ljekovite masti, paste, galerte, flasteri...) te tekuće lijekovite oblike (otopine za oči, grlo, uho i usta, parentalne otopine, kapi, emulzije, suspenzije, inhalacije).

Prema jačini djelovanja razlikuju se lijekovi slabijega, jakog i vrlo jakog djelovanja. Lijekovi jakog i vrlo jakog djelovanja moraju se čuvati odvojeno od ostalih lijekova i lijekovitih tvari.

Prema terapijskoj upotrebi lijekovi se razvrstavaju u 13 skupina, koje čine pripravci s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari, krv i krvotvorne organe, krvožilni sustav, kožu, mokraćno-spolni sustav, koštano-mišićni sustav, živčani sustav, dišni sustav i osjetila, te spolni hormoni, sustavni hormonski pripravci osim spolnih hormona, pripravci za liječenje sustavnih infekcija i zloćudnih bolesti, te pripravci za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima. Svaka skupina sadrži po nekoliko glavnih terapijskih skupina i njima pripadajućih terapijskih podskupina.

Prema zakonskim odredbama i propisima razlikuju se patentirani lijekovi, generički lijekovi, oficinalni lijekovi te lijekovi s ograničenim ili sa slobodnim pravom izdavanja.

Prema načinu primjene (Tablica 2.1.) razlikuju se lijekovi za unutarnju i za vanjsku primjenu, odnosno oni koji se uzimaju kroz usta, ispod jezika i kroz debelo crijevo (enteralna primjena), koji se uštrcavaju direktno u organizam (parentalna primjena), koji se nanose izravno na oboljeli dio tijela ili unose u tjelesne šupljine (lokalna primjena). Kroz usta se u organizam unose tablete, obložene tablete (film-tablete, dražeje), šumeće tablete, lingvate, kapsule, zrnca, prašci, sirupi, kapi, oralne ampule, čajevi. Parentalni lijekovi pripremaju se u obliku otopina, suspenzija, sterilnih prašaka, liofilizata i infuzijskih otopina. Lokalni lijekovi se primjenjuju nanošenjem na kožu, inhalacijom, grgljanjem, ukapavanjem u oči, nos ili uho, unošenjem u rodnicu ili u crijevo, ispiranjem tjelesnih šupljina. Izrađuju se u obliku krema, masti, pasta, gelova, posipa, losiona, suspenzija, otopina, pjena, aerosola, čepića, tableta-vaginaleta, globula, bacila i klizma. [1]

Tablica 2.1. Podjela lijeka prema načinu primjene i njegov oblik

| NAČIN PRIMJENE LIJEKA | OBLIK LIJEKA | |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| ENTERALNO | PERORALNO (kroz usta) | tablete, dražeje, kapsule, otopine |
| | SUBLINGVALNO (ispod jezika) | lingvate |
| | REKTALNO (preko debelog crijeva) | supozitoriji, ljekovite klizme |
| PARENTERALNO | INTRAKUTANO (u kožu) | injekcije |
| | SUPKUTANO (pod kožu) | injekcije |
| | INTRAMUSKULARNO (u mišić) | injekcije |
| | INTRAARTIKULARNO (u zglob) | injekcije |
| | INTRAVENSKI (u venu) | injekcije, otopine |

| | | |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------|
| LOKALNO | PERKUTANO (preko kože) | masti, paste, kreme, otopine |
| | REKTALNO (kroz čmar) | supozitoriji, masti |
| | VAGINALNO (kroz rođnicu) | vaginalete |
| | ORALNO (u nosnu šupljinu) | otopine, lingualete |
| | PREKO SLUZNICE UHA, NOSA I OKA | kapljice, masti |

2.1.1. PARENTERALNA PRIMJENA LIJEKOVA

Parenteralni put primjene podrazumijeva metode primjene lijeka koje mimoilaze probavni trakt, tako da se lijek unosi direktno u tkiva u prikladnim ljekovitim oblicima kao što su injekcijske, infuzijske otopine ili implantanti i to injektiranjem (ubrizgavanjem) u venu (intravenski), u mišić (intramuskularno) ili pod kožu (supkutano). Parenteralno se uglavnom primjenjuju lijekovi koji bi se prolazom kroz probavni trakt razgradili (npr. inzulin) ili kada se želi postići brzi učinak lijeka. Parenteralna primjena ima prednosti u odnosu na druge primjene lijeka, jer lijek stiže nepromijenjen u krvni optok ili na određeno mjesto, a djelovanje je brzo i potpuno.

2.1.2. STERILNI DOZIRNI OBLICI

Sterilni dozirni oblici su izotonični, visoko pročišćeni farmaceutski oblici. Obuhvaćaju sve farmaceutske proizvode koji se primjenjuju parenteralno (npr. injekcijske otopine, transfuzijske tekućine, sterilne suspenzije, sterilne krutine, otopine i emulzije) i druge sterilne proizvode kao što su topikalni oftalmološki lijekovi, otopine za irigaciju/ispiranje, proizvodi za zacjeljivanje rana i sterilni uređaji (šprice, administracijski setovi - infuzija, implantacijski sistemi i dr.). [2]

Sterilni dozirni oblici su jedinstveni farmaceutski oblici ponajviše zbog svojih sedam karakterističnih svojstava (Tablica 2.2.) [2]:

1. **Sigurni** – slobodni od toksikoloških tvari

Sterilni dozirni oblici, uz neke iznimke, ubrizgavaju se direktno u organizam. Tim načinom primjene izbjegavaju prirodnu barijeru tijela koja ih štiti od štetnih tvari i omogućavaju

njihov upad u organizam. Prema tome, svaka komponenta takvog proizvoda mora biti dokazana kao sigurna za svoju upotrebu.

2. **Sterilni** – slobodni od mikrobiološke kontaminacije

Postizanje i održavanje sterilnosti jedan je od najvećih izazova s kojima se suočavaju proizvođači ovakvih oblika proizvoda. Sterilnost se postiže postupcima sterilizacije za sve komponente tijekom proizvodnje proizvoda, procedurom za sterilno filtriranje, projektiranjem i održavanjem čistih soba koje udovoljavaju svim zahtjevima pripreme sterilnih proizvoda, validacijom procesa, obukom i primjenom dobre proizvođačke prakse, uporabom antimikrobnih konzervansa za proizvode s višestrukom dozom, ispitivanjem sterilnosti proizvoda i održavanjem integriteta između spremnika i čepa koji su dio primarne ambalaže takvog proizvoda.

3. **Nepirogeni** - slobodni od pirogenskog onečišćenja

Pirogen je tvar koja izaziva groznicu. Ta tvar može biti endogena ili egzogena. Većinom je proizvode monociti (bijele krvne stanice) kao odgovor na infekcije. Najpoznatiji primjer egzogenog pirogena je bakterijska tvar lipopolisaharid (endotoksin) prisutna u staničnoj stijenci nekih bakterija.

Kako bi se postigla sloboda od pirogenskog onečišćenja sterilni farmaceutski proizvod moramo podvrgnuti raznim metodama poput filtracije, destilacije, kromatografije, te inaktivacije. Te metode depirogenizacije uključuju: provjeru onečišćenja, vremenska ograničenja, cikluse depirogenizacije staklenih posuda, uklanjanje pirogena/endotoksina s gumenih čepova i ostalih predmeta koje ovise o tehnikama ispiranja i dr...

4. **Bez čestica** - slobodni od vidljivih čestica

Vidljivost čestica utječe na kvalitetu proizvoda i njegovu sigurnost. Imamo nekoliko metoda koje doprinose prisutnosti ili odsutnosti stranih čestica. To uključuje metode čišćenja opreme i materijala za pakiranje proizvoda, postupke filtriranja otopine, odgovarajuću kontrolu proizvodnih i ispitnih sredina, adekvatnu obuku osoblja u proizvodnji, ispitivanje i korištenje sterilnih rješenja za proizvode te primjenu potrebnih postupaka testiranja za otkrivanje vidljivih čestica.

5. **Stabilni** – kemijski, fizikalno i mikrobiološko

Svi sterilni dozirni oblici moraju biti stabilni pod unaprijed određenim uvjetima

proizvodnje, pakiranja, skladištenja i uporabe. Postizanje i održavanje kemijske i fizičke stabilnosti započinje s aktivnim sastojkom, načinom njegova pohranjivanja, isporuke i rukovanja. Izazovi stabilnosti nastavljaju sa spajanjem, miješanjem, filtracijom, punjenjem u odgovarajuću ambalažu, zatvaranjem i brtvljenjem farmaceutskog proizvoda.

Sterilni dozirni oblici također imaju jedan dodatni zahtjev koji se odnosi na stabilnost, a to je održavanje sterilnosti u funkciji stabilnosti. Dakle, sa sterilnim dozirnim oblicima, stabilnost proizvoda obuhvaća ne samo kemijska i fizička svojstva, već uključuje i mikrobiološku stabilnost tijekom trajanja i upotrebe proizvoda.

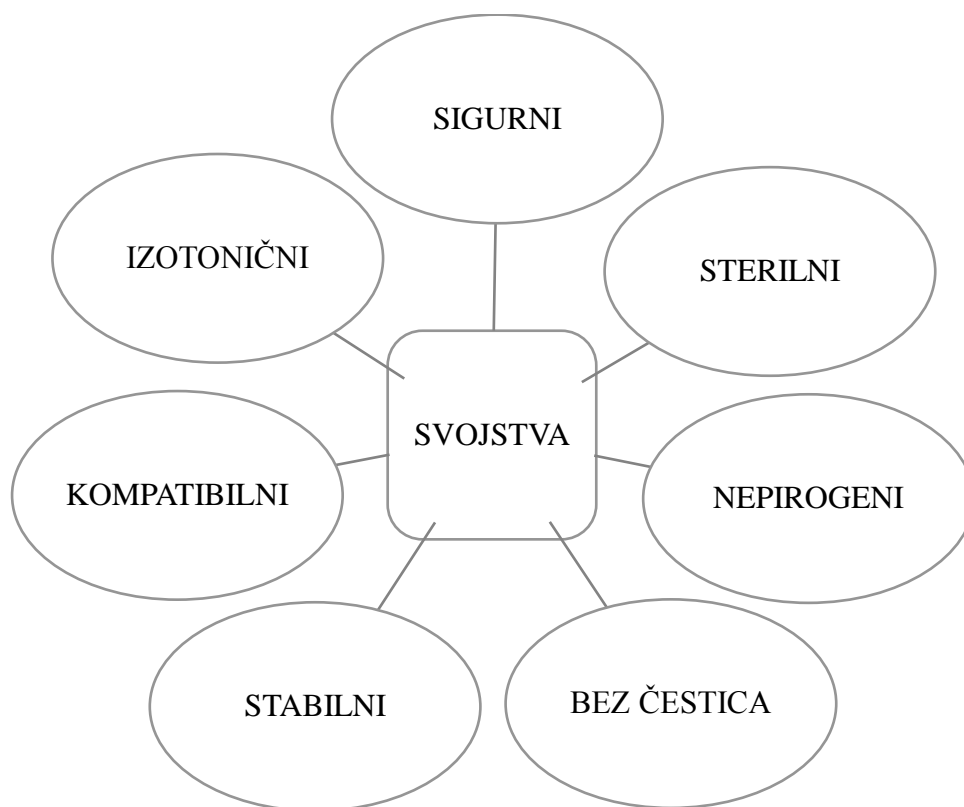
6. **Kompatibilni** – formulacija, pakiranje, otopine za razrjeđivanje i sl.

Mnoge sterilne dozirne oblike pacijenti koriste bez prethodne kontrole i manipulacije zdravstvenih radnika. Međutim, puno tih oblika potrebno je podesiti prije ubrizgavanja. Npr. ako je lijek u krutom stanju, moramo ga razrijediti s otapalom koje je pakirano uz lijek ili drugom sterilnom otopinom, koja može poslužiti kao otapalo (sterilna fiziološka otopina NaCl ili redestilirana voda), uštrcati potrebnu količinu otapala u bočicu čiji smo čep prethodno dezinficirali, potpuno otopiti lijek i navući ga preko igle i čepa u špricu. Zato nam je iznimno važno da sterilni oblik i otapalo budu kompatibilni.

7. **Izotonični** – s biološkim tekućinama

Biološke stanice održavaju određeni "ton" tj. određenu biološku koncentraciju iona, molekula i agregiranih vrsta koje stanici daju specifična svojstva, od kojih je najvažniji njezin osmotski tlak. Osmotski tlak (Π) jest tlak potreban da se očuva osmotska ravnoteža između otopine i čistog otapala odvojenih membranom propusnom samo za otapalo. Osmoza je težnja molekula otapala (vode) da prođu kroz polupropusnu membranu iz rijede u koncentriraniju otopinu. Npr, ako se u organizam ubrizgava formulacija koja ima osmotski tlak niži od osmotskog tlaka bioloških stanica, tj. otopina je hipotonična, otapalo iz injekcije će se kretati preko staničnih membrana i može uzrokovati prskanje tih stanica. Ako su stanice crvene krvne stanice, ovaj prenaponski učinak naziva se hemoliza. Obrnuto, ako formulacija koja se ubrizgava ima osmotski tlak veći od osmotskog tlaka bioloških stanica, tj. otopina je hipertonična, otapalo ili voda iz unutrašnjosti stanica će se kretati izvan staničnih membrana i mogu uzrokovati skupljanje tih stanica. U idealnom slučaju, svaka ubrizgana formulacija bi trebala biti izotonična s biološkim stanicama kako bi se izbjegli mogući problemi s pucanjem ili skupljanjem stanica.

Tablica 2.2. Svojstva sterilnih dozirnih oblika



Sterilni dozirni oblici mogu se svrstati u tri široke kategorije:

- 1) Parenteralni proizvodi malih volumena (otopine, suspenzije, emulzije, krute tvari)
- 2) Parenteralni proizvodi velikog volumena (elektroliti, ugljikohidrati, proteini, masne emulzije, otopine za peritonejsku dijalizu i otopine za ispiranje)
- 3) Modificirani farmaceutski proizvodi (npr. implatanti, hidrogelovi, mikrosfere)

Parenteralni proizvodi malih volumena su po definiciji svi proizvodi koji sadrže do 100 ml lijeka u paketu dok su parenteralni proizvodi velikog volumena svi oni koji sadrže više od 100 ml lijeka. Modificirani farmaceutski proizvodi podrazumijevaju sve farmaceutske proizvode malih volumena koji se u organizam ne unose intravenski. [2]

2.2. PAKIRANJE FARMACEUTSKIH PROIZVODA

Jednostavna definicija pakiranja je: paket je ekonomično sredstvo za osiguravanje proizvoda sve do trenutka korištenja ili primjene proizvoda, uz dužnu pozornost na sve relevantne probleme zaštite okoliša. [3]

Farmaceutsko pakiranje jedno je od najkompleksnijih oblika pakiranja zahvaljujući prirodi farmaceutskog proizvoda. Čisti proizvodni pogoni zajedno sa zakonskom regulativom koja takve uvjete zahtjeva znače da se pakiranje farmaceutskih proizvoda uvelike razlikuje od pakiranja ostalih proizvoda pa čak i od pakiranja hrane. Već i sam proizvod farmaceutske industrije - lijek - toliko je poseban i drugačiji od svih ostalih proizvoda da ne bi trebala čuditi činjenica kako i samo njegovo opremanje i označavanje imaju svoje specifične zahtjeve i zakonitosti. U prilog tome govori i činjenica da se pod farmaceutskim proizvodom ne podrazumijeva samo farmaceutski pripravak (lijek) nego i njegova pripadajuća ambalaža.

Ambalaža se može definirati kao zbirka različitih komponenti (npr. boca, bočica, čep, kapa, ampula, blister) koji okružuju farmaceutski proizvod od vremena proizvodnje do njegove upotrebe.

Osnovna podjela ambalaže u proizvodnji lijekova:

- 1) Primarna ili kontaktna ambalaža** (Slika 2.2.) u izravnom je kontaktu s lijekom i najvažnija funkcija joj je zaštita samog lijeka (blister, tuba, bočica, ampula, šprica, čepovi i dr.).
- 2) Sekundarna ili komercijalna ambalaža** obuhvaća komercijalne kartonske kutije (jedinične kutije), upute, etikete i signature. Komercijalna ambalaža potrebna je za komunikaciju s potrošačem, odnosno pacijentom, da osigura identifikaciju i informaciju o proizvodu.
- 3) Tercijalna ili transportna ambalaža** može sadržavati jedan ili više proizvoda, obično sadrži više sekundarnih pakiranja ili proizvod u „bulk“ pakiranju.



Slika 2.2. Primarna ambalaža farmaceutskih proizvoda

2.2.1. KLJUČNE FUNKCIJE FARMACEUTSKE AMBALAŽE

1. "Ekonomičnost"

Koristi se i termin „minimalni (ukupni) trošak“. Budući da je primarna važnost ove funkcije povećati prodaju i povjerenje u farmaceutski proizvod, odnosno postići profitabilnost, ambalaža minimalnih troškova koja ograničava prodaju ne odgovara primarnom zahtjevu svih tvrtki. Stoga, cilj je napraviti farmaceutski proizvod koji košta više, ali pokazuje značajan porast prodaje.

"Ekonomičnost" također pokriva ukupni trošak koji uključuje faktore poput prostora koji se koristi za dolazne ambalažne materijale, skladište za gotove proizvode, rukovanje, rad i distribuciju.

2. Prezentacija

Dobra prezentacija farmaceutske ambalaže je važna u pružanju povjerenja i u poboljšanju slike proizvoda. Postiže se estetikom i/ili funkcionalnim aspektima pakiranja koji ovise o tipu proizvoda. Na primjer, ambalaža lijekova koji se dobivaju na recept obično ima visok standard koji je relativno jednostavan, elegantan, ali ne pretjeran. Ambalaža lijekova bez recepta (OTC) koji se može prodavati preko oglasa, interneta i sl. dizajnirana je tako da privuče oko kupca uz razne prodajne trikove.

3. Identifikacija/informiranje

Identifikacija/informiranje podrazumijeva tiskanu ambalaža ili pomoćne printane komponente (naputci, letci, umetci u paketima) koje sadrže informacije o vrsti farmaceutskog proizvoda, trgovački naziv proizvoda, službeni naziv, način korištenja, broj serije, datum isteka roka ili datum proizvodnje, upute za uporabu, mjere opreza i zaštite, nuspojave, broj licence, kategorija proizvoda, imena i adresa proizvođača, bar-kod, upozorenja, formulaciju proizvoda i slično. Te informacije moraju udovoljavati zakonskim regulativama države koja ih prodaje.

4. Pogodnost/sadržajnost/suradljivost

Pogodnost

Pogodnost se odnosi na upotrebu ili administraciju farmaceutskog proizvoda. Može biti značajka koja se odnosi na proizvod, npr. inhalator s odmjernim dozama, ili ona koja se odnosi na pakiranje proizvoda, npr. kapi za oči s jediničnom dozom. Kod tih kapi ne postoji rizik

povezan s otvaranjem i zatvaranjem i ne postoje problemi s veličinom pakiranja. Također, te kapi eliminiraju potrebe za konzervansima te smanjuju rizik od infekcija itd.

Pogodnost se također može proširiti na skladištenje, proizvodnju, kao i na krajnjeg korisnika u načinu na koji proizvod dolazi do mjesta isporuke, npr. paketi u rolama trebaju manje mjesta od onih koji su stakleni, metalni ili plastični.

Sadržajnost

Sadržajnost je vjerojatno najosnovnija funkcija bilo koje farmaceutske ambalaže. Iako je u prošlosti bilo moguće kupiti raspakiran biljni lijek, bilje i začim, danas je to gotovo nemoguće. Prašci, plinovi i tekućine mogu biti kupljeni samo ako su "sadržani" u paketu.

Suradljivost

Kako bi lijek djelovao kako treba, potrebno je uzimati odgovarajuće doze u točno određenom vremenu. Pakiranje i označavanje farmaceutske ambalaže može pomoći pacijentu uz upute koje je dobio od liječnika ili ljekarnika. U tom smislu ambalaža postaje pomoć za suradljivost pacijenta s terapijom koja mu je pripisana. Oblik farmaceutske ambalaže mora biti takav da se proizvod lako može davati pacijentu na siguran način. Ako pacijent jednostavno rukuje s ambalažom i ako je zadovoljan s načinom njezine primjene, oblik pakiranja može postati ključni čimbenik u povećanju suradljivosti.

5. Zaštita

Ovo je najsloženija funkcija farmaceutske ambalaže. Općenito, ambalaža mora pružiti zaštitu od sljedećih opasnosti:

- klimatskih - povezanih s okolnom atmosferom
- bioloških - uključuju mikrobiološke (bakterije, plijesni i kvasci) i biološke čimbenike (insekti, glodavci, ljudi)
- mehaničkih i fizičkih - povezanih sa skladištenjem, prijevozom, rukovanjem itd.
- kemijskih - interakcija i razmjena tvari između farmaceutske proizvoda i ambalaže
- opasnosti vezanih uz korištenje – uključuje sve mogućnosti zloupotrebe ili krivotvorenja [3]

2.2.2. PAKIRANJE STERILNIH DOZIRNIH OBLIKA

AMBALAŽA ZA STERILNE DOZIRNE OBLIKE

U prethodnom dijelu rada spomenuto je da u sterilne dozirne oblike ulaze farmaceutski proizvodi koji se primjenjuju i oni koji se ne primjenjuju parenteralno. Međutim, u opisu ambalaže osvrnut ću se samo na one spremnike koji se koriste za pakiranje parenteralnih sterilnih dozirnih oblika.

Imamo šest osnovnih sustava primarne ambalaže tj. spremnika za parenteralne sterilne dozirne oblike. Svaki od tih spremnika za pakiranje ima svoje prednosti i nedostatke. Općenito, prednosti uključuju: praktičnost primjene, marketinšku strategiju, rukovanje tijekom proizvodnje, distribucije i jednostavno razmatranje volumena. Primarni nedostatak spremnika odnosno njihovih komponenti je potencijalna reaktivnost s lijekom tj. njegovim sastojcima u formulaciji. Reaktivnost se obično očituje kroz pojavu čestica, detekciju ekstraktibilnih tvari, dokazima o agregaciji proteina i drugim fizičkim i kemijskim nekompatibilnostima. [2]

Odabir sustava pakiranja ne ovisi samo o kompatibilnosti s formulacijom lijeka i praktičnosti primjene za potrošača, već ovisi i o integritetu odnosa spremnik/čep kako bi se osiguralo održavanje sterilnosti tijekom cijelog roka trajanja farmaceutskog proizvoda.

Ispitivanje integriteta odnosa između spremnika i čepa primilo je značajnu pozornost i obično je sastavni dio regulatornog podnošenja i naknadnih inspekcija dobre proizvođačke prakse (GMP).

1. Ampule

Desetljećima su staklene ampule (Slika 2.3.) bile najpopularniji oblik spremnika za parenteralne proizvode malih volumena. Ampule sadrže samo jednu vrstu materijala (staklo) o kojem treba brinuti kod potencijalnih interakcija s lijekom. Imamo dva nedostatka staklenih ampula o kojim treba voditi računa, a to su osiguranje cjelovitosti kod brtvljenja kad se stakleni vrh zatvori plamenom i problem ulaska staklenih čestica u otopinu kod razbijanja ampule radi korištenja proizvoda.

2. Bočice

Najčešća ambalaža za tekuće i liofilizirane parenteralne proizvode su staklene bočice (Slika 2.4.). Glavni razlog zbog čega plastične bočice nisu postale jednako uobičajene povezan je s lakoćom uvođenja spremnika u klasificirani sterilni okoliš ("čistu sobu"). Staklene bočice se steriliziraju i depirogeniziraju u komorama tj. tunelima suhe topline koji prenose bočice izravno u sterilnu okolinu bez potrebe za ručnim prijenosom. Plastične bočice se prethodno

steriliziraju (zračenjem) kod svojih proizvođača te proizvođač gotovog farmaceutskog proizvoda mora znati način kako ih prenijeti u sterilnu okolinu.



Slika 2.3. Staklene ampule



Slika 2.4. Staklene bočice



Slika 2.5. Šprice

3. Šprice

Šprice (Slika 2.5.) se koriste kao zatvoreni prazni sterilni spremnici u koje se otopina povlači iz bočica prije ubrizgavanja ili kao zatvoreni prethodno napunjeni spremnici. Prethodno napunjene šprice mogu biti sterilizirane od strane proizvođača praznih štrcaljki ili se mogu očistiti i sterilizirati proizvodnjom gotovog farmaceutskog proizvoda.

4. Spremnici za autoinjektor

Spremnik za autoinjektor (Slika 2.6.) je sličan špricama s obzirom na to da je farmaceutski proizvod napunjen u staklenu cijev zatvorenu s obje strane gumenim klipom i gumenom brtvom. Spremnik se stavlja u uređaj koji izgleda poput olovke (Slika 2.7.). Takvi sustavi, koji čine spremnik i olovka (autoinjektor), služili su prvenstveno za davanje višestruke doze proteina poput inzulina i hormona rasta. Prednosti takvog sustava uključuju točnost davanja pojedine doze i praktičnost primjene, a nedostaci su uglavnom vezani za visoku cijenu.



Slika 2.6. Spremnik za autoinjektor



Slika 2.7. Autoinjektor

5. Boce

Boce se obično odnose na spremnike veće od 100 ml. Zato su parenteralni proizvodi velikih volumena poput otopina ili emulzija sadržane u bocama (ili vrećicama) umjesto u bočicama. Boce se proizvode postupkom oblikovanja puhanjem. Mogu biti od stakla ili plastike.

6. Vrećice

Plastične vrećice kao prazni ili napunjeni spremnici kreću se u veličinama od 25 ml do više od 1 l. Njihove prednosti su jednostavnost dostave i prijevoza, a nedostaci su vezani za kompatibilnost između polimera vrećice i otopine lijeka. Plastične vrećice izrađuju se postupcima ispunjavanja oblika, gdje se traka s plastičnim polimerom zapečaćuje na tri strane, otopina se puni u "vrećicu", a zatim vrećicu zapečaćuje četvrtom stranom koja sadrži šiljke i igle. [2]

AMBALAŽNI MATERIJALI STERILNIH DOZIRNIH OBLIKA

Sterilni farmaceutski proizvodi za parenteralnu primjenu pune se u primarnu staklenu ili plastičnu ambalažu. Mnogi primarni sustavi pakiranja, uključujući bočice, boce, osim onih za ispiranje, spremnike, šprice, zatvorene su nekim gumenim čepom, bilo da se radi o zatvaraču na bočici ili boci, ili septumu i klipu za špricu. [2]

STAKLO

Staklo je anorganska, amorfna, uglavnom prozirna tvar koja se dobiva taljenjem sirovina i brzim hlađenjem taline do velike viskoznosti, tj. do očvršćivanja u uvjetima u kojima ne nastaje kristalizacija, nego se zadržava zatečena struktura tekućine. Upotrebljava se kao prijeko potreban materijal u svakodnevnom životu, građevinarstvu, industriji, znanosti, umjetnosti i

medicini. U kemijskom pogledu, staklo je smjesa silikata te alkalijskih i zemnoalkalijskih oksida. Najčešće je građeno od tetraedara silicijeva dioksida (SiO_2) kao osnovnih jedinica, u kojima se silicijev atom nalazi u središtu, a kisikovi atomi na uglovima. Tetraedri su međusobno povezani preko kisikovih mostova, pa tako čine trodimenzijsku mrežu. Raspored tetraedara nije simetričan, periodičan i pravilan kao u tvarima s kristalnom strukturom, nego je potpuno slučajan i nepravilan. Staklo treba biti vrlo postojano prema kemikalijama i naglim temperaturnim promjenama te čvrsto i male električne provodnosti. Takva svojstva imaju stakla s manjim udjelom oksida alkalijskih metala, a s više borova i aluminijskih oksida (borosilikatno i alumosilikatno staklo). [1]

Kod farmaceutske ambalaže imamo raspoložive tri vrste odnosno tipa stakla: visoko otporno borosilikatno staklo, obrađeno soda-vapno staklo i soda-vapno staklo, koji se razlikuju prema različitim ocjenama vezanim uglavnom za njihovu kemijsku "neutralnost".

Uobičajena primjena stakla kod ambalaže sterilnih dozirnih oblika uključuje:

- 1) Ampule – jednostruke ili dvostruke, otvorene ili zatvorene (uvijek za jednokratnu upotrebu)
- 2) Bočice – proizvedene iz pregrađenih cijevi, za jednokratnu ili višekratnu upotrebu u veličinama od 2,5 do 100 ml
- 3) Boce – proizvedene uobičajenim tehnikama lijevanja stakla, različitih veličina i sustava zatvaranja

PLASTIKA

Plastika je naziv za različite umjetne ili poluumjetne polimerne materijale. Polimerni materijali su tvari kojima osnovu čine polimeri. Ubrajaju se među najvažnije tehničke materijale današnjice, a zbog svojih posebnih svojstava našli su i specifičnu primjenu te omogućili napredak u mnogim područjima ljudske djelatnosti. Koriste se za proizvodnju ambalaža (folije, boce, pakiranja prehrambenih i farmaceutskih proizvoda), u građevinarstvu (vrata i prozori, krovovi, odvodne cijevi), u elektroindustriji (izolacija kabela, električni i elektronički uređaji), automobilske industriji (odbojnici, armaturne ploče), za izradu namještaja, kućanskih i uredskih aparata i potrepština i dr.

Sve do nedavno staklo je bilo dominantna farmaceutska ambalaža. No, zahvaljujući velikom broju polimera i njihovim dobrim svojstvima tržište farmaceutske ambalaže nezamislivo je bez polimernih materijala. [4]

Prilikom odabira polimernog materijala treba voditi računa o strukturi polimera, kemijskom sastavu i fizičkom stanju jer oni utječu na svojstva polimera. Kemijski sastav

uključuje atome koji izgrađuju polimerne molekule i broj prostornog razmještaja tih atoma, a određen je kemijskim sastavom monomera koji izgrađuju polimer kao i uvjetima polimerizacije [5].

Neka od svojstava i zahtjeva polimernih farmaceutskih materijala su da su oni [7]:

- čisti materijali
- lako preradljivi
- dugoročno raspoloživi
- imaju raspoložive certifikate zdravstvenih organizacija

Kada se govori o plastičnoj ambalaži, kako bi lijek ostao zaštićen, posebnu pažnju potrebno je posvetiti sljedećim faktorima [6]:

1. **Prodiranje** – prijenos plinova, para ili kapljevina kroz plastičnu ambalažu može imati negativan učinak na lijek
 - i) Prodor vodene pare i kisika kroz plastičnu stjenku u lijek može uzrokovati promjenu sastava, pogotovo ako je oblik doziranja osjetljiv na hidrolizu i oksidaciju. Temperatura i vlažnost okoline utječu na propusnost kisika i vode.
 - ii) Formulacije koje sadrže hlapljive sastojke mogu se mijenjati kada se skladište u plastičnoj ambalaži zbog migracije sastojaka kroz ambalažu. Tako primjerice lijekovi mogu promijeniti okus.
2. **Curenje** – aditivi koji se dodaju u plastiku mogu reagirati s lijekom. Određene boje mogu migrirati u parenteralnu otopinu i uzrokovati toksičan učinak. Oslobađanje sastojaka iz plastične ambalaže može dovesti do kontaminacije lijeka, te postoji mogućnost katalizacije neke reakcije u otopini.
3. **Sorpcija** – podrazumijeva selektivno upijanje tvari (plinova, para, kapljevina, krutina) od neke druge tvari, te prijanjanje jedne tvari uz drugu. Gubitak tvari iz lijeka zbog sorpcije može značajno utjecati na terapijsku učinkovitost lijeka. Glavni čimbenici koji utječu na karakteristike sorpcije iz proizvoda su: kemijska struktura otopljene tvari, pH vrijednost, sustav otapala, koncentracija otopljene tvari, temperatura, vrijeme kontakta i područje kontakta.

4. **Kemijska reaktivnost** – određeni sastojci koji se primjenjuju u plastičnim formulacijama mogu kemijski reagirati s jednom ili više komponenta lijeka. Na taj način mogu promijeniti izgled plastičnog materijala i lijeka.

5. **Izmjena** – pod ovim pojmom podrazumijeva se fizička i kemijska promjena ambalažnog materijala pod utjecajem lijeka. Deformacija u polietilenskim spremnicima često je uzrokovana prožimanjem plinova i para iz okoline ili pak migriranjem sadržaja kroz stijenke ambalaže. Valja spomenuti neke od sljedećih napomena:

- i) ulja omekšavaju PE i PVC
- ii) flourirani ugljikovodici napadaju PE i PVC
- iii) plastifikatori ekstrahirani određenim otapalima čine stijenku krutom.

Najzastupljeniji plastični farmaceutski materijali su:

- Polietilen (PE)
- Polivinilklorid (PVC)
- Polipropilen (PP)
- Poliamid (najlon)
- Polikarbonat (PC)
- Etilen vinil acetat (EVA)

GUMA

Guma je mehanički čvrst, žilav i izvanredno elastičan polimerni materijal dobiven vulkanizacijom prirodnog ili sintetičkog kaučuka. To je materijal koji se može reverzibilno deformirati u širokom temperaturnom intervalu.

U procesu proizvodnje parenteralnih lijekova, odnosno kod njihovog pakiranja, guma se koristi za mnoge primjene – čepovi za bočice i boce, brtve, septumi i klipovi za šprice i patrone, kao brtve u proizvodnoj opremi, kod otvora na plastičnim vrećama i u intravenskim administrativnim setovima. [2]

Fizikalna svojstva koja treba uzeti u obzir kod odabira određene formulacije gume su elastičnost, tvrdoća, tendencija fragmentiranja i propusnost za prijenos pare. Elastičnost gume je ključna kod njenog brtvljenja s usnikom ili vratom bočice ili nekog drugog otvora, i kod uklanjanja igle s čepa bočice. Tvrdoća bi trebala osigurati čvrstoću, ali ne i pretjeranu otpornost na umetanje igle kroz zatvarač, dok se minimalna fragmentacija komada gume treba dogoditi dok se šuplja osovina igle gura kroz zatvarač. Stupanj propusnosti prijenosa pare kontrolira se

odabirom odgovarajućih sastojaka u formulaciji gume. Ovisno o tome kako će se gumeni materijal koristiti (npr. klip, septum, čep...) i ovisno o svojstima lijeka koji s njim dolazi u kontakt, postoje i drugi važni fizikalni i kemijski čimbenici koji će odrediti najbolji izbor gumene formulacije za odgovarajući proizvod. Primjeri specifičnih fizikalnih i kemijskih čimbenika koji se ispituju kod zatvaranja gumenim čepom su prijenos kisika, prijenos vodene pare, pritisak na probijanje, prekidanje, ponovljivost, sila loma, zadržavanje u vakuumu sl. [3]

Elastomeri

Gumene formulacije sadrže različite komponente, a najvažnija komponenta je elastomer. Elastomer određuje većinu fizikalnih i kemijskih svojstava gume. Najčešći elastomeri koji se koriste u proizvodnji ambalaže za parentalne proizvode prikazani su u Tablici 2.3. [3]

Tablica 2.3. Karakteristike elastomera

| <i>Polimer</i> | <i>Karakteristika</i> |
|--|-----------------------------------|
| <i>Prirodna guma</i> | dobra fizička svojstva |
| <i>Sintetski poliizopren</i> | dobra fizička svojstva |
| <i>Butil guma (izobutilen, izopren guma)</i> | mala propusnost |
| <i>Halobutil guma</i> | mala propusnost |
| <i>Nitril butadienska guma</i> | otrovnost prema mineralnim uljima |
| <i>EPDM (etilenpropilenski kaučuk)</i> | otpornost na otopine s visokim pH |
| <i>Silikonska guma</i> | visoka propusnost |
| <i>Neopren</i> | manja otpornost na mineralna ulja |

2.3. GUMENI ČEPOVI

Do početka dvadesetog stoljeća čepovi ambalaže farmaceutskog proizvoda koji se primjenjuje parenteralno obično su bili izrađeni od pluta ili stakla. Početkom 1900. zamjenjuje ih prirodna guma kao osnovni elastomer zbog niza svojih specifičnih prednosti (Tablica 2.4.). [3]

Tablica 2.4. Posebna svojstva gume

| <i>Svojstvo</i> | <i>Dobivena prednost</i> |
|--|--|
| <i>Fleksibilnost</i> | prilagođuje se obliku bočice |
| <i>Elastičnost</i> | opušta se nakon probijanja igle |
| <i>Termostabilnost</i> | tolerira većinu temperatura kod sterilizacije i drugih procesa proizvodnje |
| <i>Kompresivnost</i> | drži se čvrsto tijekom cijelog životnog vijeka proizvoda |
| <i>Mogu se mijenjati izborom sastojaka</i> | formulacije gume se razvijaju tako da budu kompatibilne s većinom lijekova |

2.3.1. SASTAV

Gumeni čepovi sastoje se od polimera (elastomera), sredstva za stvrdnjavanje, aktivatora, punila, kao i dodatnih spojeva za kontrolu brzine stvrdnjavanja, boje i otpornosti (Tablica 2.5.). Stvrdnjavajućeg sredstvo ili vulkanizirajućeg agens umrežuje lance polimernih molekula i tako gumi pruža oblik, daje elastičnost i otpornost. Najčešće sredstvo za stvrdnjavanje elastomera je sumpor. Kao aktivator obično se koristi metalni oksid s masnom kiselinom koji ubrzava reakciju sumpora s nezasićenim polimerom. Najčešći aktivator je cinkov oksid u kombinaciji sa stearinskom kiselinom. Akcelerator, obično sulfonamid i usporivač, benzojeva kiselina, salicilna kiselina i ftalni anhidrid mogu se dodati za daljnju kontrolu brzine vulkanizacije. Punila se dodaju kako bi smanjila površinu, podesila sjaj, povećala tvrdoću i izdržljivost. Uobičajena punila su čađa, glina, kalcijev karbonat, istaložena silicijeva kiselina. Ostali aditivi mogu uključivati antioksidanse i antiozonante kao i bojila. [2]

Tablica 2.5. Primjer sastava gumenih čepova

| <i>Vrsta komponente</i> | <i>Opća namjena i uobičajena sredstva</i> |
|--------------------------------|--|
| <i>Polimer (elastomer)</i> | bazni materijal – prirodna guma, butil guma... |
| <i>Stvrdnjavajuće sredstvo</i> | umreživač - sumpor, cinkov oksid i peroksid |

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Akcelerator</i> | povećava brzinu stvrdnjavanja - 2-merkaptobenzotiazol |
| <i>Aktivator</i> | povećava učinkovitost akceleratora - cinkov oksid i stearinska kiselina |
| <i>Antioksidans</i> | sprječava starenje, degradaciju – fenol |
| <i>Plastifikator</i> | pomaže pri oblikovanju; daje fleksibilnost, čvrstoću |
| <i>Punilo</i> | mijenja tvrdoću - čađa |
| <i>Bojila</i> | daju boju |

2.3.2. PROIZVODNJA

Osnovni koraci u proizvodnji gumenih čepova uključuju sljedeće:

- 1) Sastojci gumene formulacije se važu uz toleranciju $\pm 1\%$
- 2) Izvagani sastojci se miješaju (homogeniziraju)
- 3) Mješavina se provjerava
- 4) Mješavina se stavlja u ekstruder gdje se oblikuje paleta, traka i sl.
- 5) Čep se oblikuje injekcijskim prešanjem ili kompresijom
- 6) Izliveni dijelovi se odvajaju iz kalupa
- 7) Čepovi se suše, čiste, steriliziraju, silikoniziraju (ako je to potrebno) i premazuju
- 8) Čepovi se testiraju na usklađenost raznim fizikalni i kemijskim analizama
- 9) Čepovi se pakiraju i otpremaju

Prilikom miješanja, guma se „žvače“ i razgrađuje toplinom. „Žvakanje“ smanjuje polimer (elas, povećava njegovu viskoelastičnost i omogućuje ugradnju aditiva kao što su punila. Nakon „žvakanja“, preostali aditivi, osim sredstva za stvrdnjavanje, dodaju se i miješaju tijekom procesa poznatog kao *masterbatching*. Tokom tog procesa mogu se naknadno dodavati aditivi radi poboljšanja njihove disperzije ili za promjenu viskoznosti. Sredstva za stvrdnjavanje dodaju se tijekom završnog zagrijavanja, a vruća smjesa se zatim ekstrudira kroz kalup za oblikovanje peleta ili kroz nekoliko valjaka kako bi se oblikovali željeni listovi. Načini oblikovanja koji se koriste su injekcijsko prešanje ili uobičajenije za čepove, kompresijsko oblikovanje. Kompresijsko oblikovanje je metoda oblikovanja u kojoj se zagrijani materijal najprije stavlja u otvorenu, zagrijanu šupljinu kalupa, a zatim se u njemu pritišće jakom silom s priključnim elementom. Sila mora biti jaka kako bi materijal bio u kontaktu sa svim dijelovima kalupa. Temperatura i tlak u kalupu se održavaju stalnim sve dok se materijal ne stisne. [2]

Tijekom proizvodnje gumeni čepovi izlažu se raznim kontrolama kvalitete jer inače ne bi mogli biti pušteni u prodaju i ne bi mogli biti korišteni prilikom pakiranja u sustavima ambalaže farmaceutskog proizvoda. Npr. nakon što je materijal pomiješan provjerava se: specifična težina, boja (provjerava se prema grafikonu boje), disperzija vulkaniziranog uzorka, veličine čestica, ispitivanje pepela nakon spaljivanja u odnosu na referentni uzorak, tvrdoća, reologija spoja. Nakon kompresije provjerava se debljina i hrapavost površine gume. Prije čišćenja gumenih čepova provjerava se kakvoća sredstava kojim se čiste. Također, čišćenje i stavljanje čepova u perilicu odvija se u kontroliranom okruženju, čistom prostoru, s osobljem koje je prikladno odjeveno.

Nakon oblikovanja u ekstruderu, gumeni čepovi ne mogu zadovoljiti sva svojstva koja su potrebna za njihovu primjenu i zbog toga se naknadno površinski obrađuju i premazuju. Najčešća površinska obrada je silikonizacija. Silikonizacija se koristi za prevladavanje inherentne ljepljivosti gumenih čepova i za postizanje mazivosti. Ljepljivost može negativno utjecati na obradu čepova (kod sterilizacije, punjenja i sl.) i može uzrokovati njihovu trajnu deformaciju. Kloriranje je rjeđe korištena površinska obrada. Da bi se postigla neljepljivost i mazivost, ali u isto vrijeme i smanjila količina štetnih tvari koje se iz gumenih čepova otpuštaju u farmaceutski proizvod koriste se razni premazi o kojima će riječ biti nešto kasnije.

2.3.3. ČIŠĆENJE I STERILIZACIJA

Gumeni čepovi se čiste i depirogeniziraju ispiranjem s obilnim količinama sterilne vode za ubrizgavanje i ako je potrebno čiste se sredstvima za čišćenje kao što su natrijev hidroksid, trinatrijev fosfat (TSP) i dr. [2]

Sterilizacija se može definirati kao uklanjanje ili uništavanje svih živih organizama, uključujući otporne oblike poput bakterijskih ili gljivičnih spora. Cilj sterilizacije je sprječavanje unošenja patogenih organizama u tijelo. Bakterijske spore su najotpornije i ukoliko se njih ukloni, općenito se može reći kako su i svi drugi patogeni i nepatogeni organizmi uništeni.

U cilju postizanja što veće kvalitete parenteralnog lijeka treba se provesti postupak sterilizacije gumenih čepova koji se koriste za njegovo zatvaranje. Gumeni čepovi steriliziraju se prije procesa punjenja spremnika lijekom, a zatim se, nakon punjenja, drugi put steriliziraju kao gotovi farmaceutski proizvod. Metode sterilizacije gumenih čepova koje se koriste prije punjenja spremnika lijekom su: sterilizacija etilen oksidom, sterilizacija zračenjem ili

sterilizacija parom, a odabir ovisi o formulaciji gume. Metoda koja se obično koristi nakon punjenja spremnika lijekom je sterilizacija parom. [10]

STERILIZACIJA ETILEN OKSIDOM

Etilen oksid je toksičan i tvori eksplozivne smjese sa zrakom/kisikom pa su nužne mjere opreza pri rukovanju. Da bi bio učinkovit miješa se s inernim plinom (najčešće s CO₂) pri određenoj temperaturi (obično 55°C) i prisutnosti vlage.

Etilen oksid (EtO) može se koristiti za sterilizaciju gumenih čepova, ali metoda ima nedostatak jer zahtjeva vrijeme otpuštanja plina koje dovodi do toga da razine preostalih spojeva padnu ispod regulatornih granica.

Većina EtO sterilizacijskih procesa uključuje tri različite faze, a to su: kondicioniranje, sterilizacija i otplinjavanje. Faza kondicioniranja uključuje vrijeme zadržavanja materijala pod kontroliranom temperaturom i vlagom, kako bi na njemu mikroorganizmi mogli rasti. Sterilizacija je dovršena uvođenjem EtO plina, nakon čega slijedi ventilatorska faza koja uklanja preostali EtO. Završna faza također uključuje vrijeme uklanjanja zajedničkih EtO razgradivih produkata, etilen-klorohidrina i etilen glikola, od elastomera. Potrebno vrijeme otplinjavanja ovisi o raznim čimbenicima kao što su sastav i veličina gumenog čepa.

STERILIZACIJA ZRAČENJEM

Sterilizacija zračenjem uključuje dvije vrste procesa koji se međusobno značajno razlikuju - gama i beta zračenjem. Proces gama zračenjem je dug i uključuje jake, prodorne zrake. Proces beta zračenjem je izrazito kratak s puno manje prodornim zrakama, to je proces površinske sterilizacije. Gama zračenje postiže se izvorom kobalta 60 pri dozi od 25 kGy. Gumene čepovi koji se steriliziraju polako prolaze postupak, kroz 24 sata.

STERILIZACIJA PAROM

Sterilizacija parom provodi se u autoklavu najčešće pri pritisku od 1 atmosfere pretlaka i 121 °C tijekom 15 do 30 min. i općenito se smatra najpouzdanijom metodom sterilizacije jer povećani pritisak povećava temperaturu, a time i prodor vodene pare u materijal koji se sterilizira.

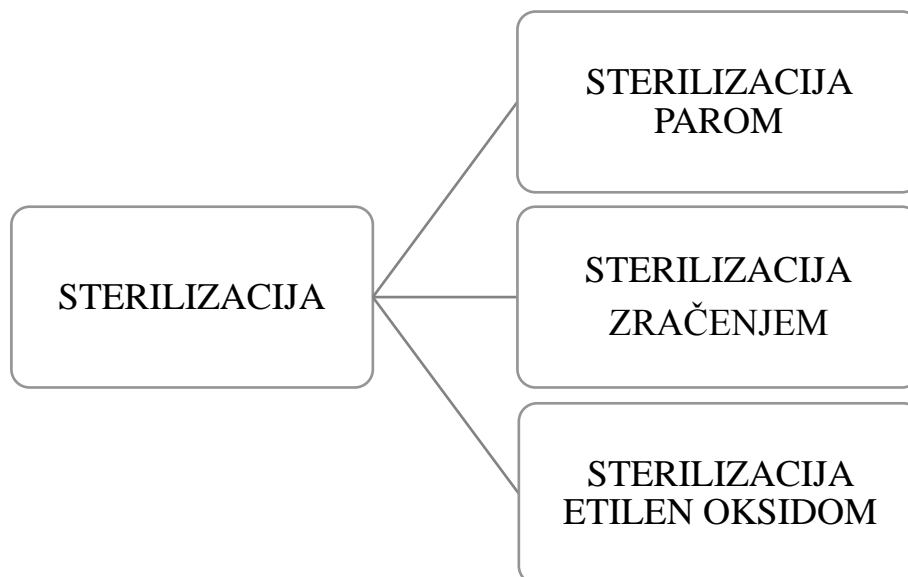
Autoklav je uređaj građen od vrlo čvrstog materijala, najčešće u vidu cilindra. Ima dvostruke stjenke i poklopac koji se pomoću podesivih vijaka i gumenog obruča hermetički zatvara. Uložak s termometrom, manometar i sigurnosni ventil najčešće su postavljeni bočno, obično u gornjem dijelu. Postranično se nalazi i staklena cijev za kontrolu razine vode u

autoklavu. U donjem dijelu nalazi se ventil za ispuštanje pare. U dnu je postavljen izvor topline (plinski ili električni grijač).

Gumeni čepovi se nakon sterilizacije parom suše, ne samo zbog uklanjanje površinske vode već i zbog uklanjanje preostale vlage koja je ušla u maticu elastomera. Postupak sušenja treba optimizirati na temelju brojnih čimbenika, uključujući duljinu sterilizacijskog ciklusa, gumenu formulaciju te veličinu i oblik gumenog čepa.

Posebna se pažnja treba posvetiti kada se gumeni čepovi upotrebljavaju za brtvljenje liofiliziranog ili praškastog proizvoda, jer preostala vlaga u čepu može se s vremenom migrirati u formulaciju. [10]

Tablica 2.6. Metode sterilizacije gumenih čepova



2.3.4. SILIKONIZACIJA

Mnoge gumene formulacije sadrže polimerne površine koje ne zahtijevaju silikonizaciju, međutim, ako je ona potrebna onda se provodi prije sterilizacije, a nakon postupka depirogenizacije u perilici za čepove. Gumeni čepovi moraju biti „skliski“ kako bi lakše prolazili kroz lijevak i druge prolaze od nehrđajućeg čelika kojima se ugrađuju na napunjene bočice. Tradicionalna primjena silikona na gumene čepove prihvatljiva je sve dok je postupak silikonske primjene djelotvoran, a proizvod nema nikakve interakcije sa silikonom.

Međutim, kako je implicirano, silikonizacija gumenih čepova predstavlja brojne potencijalne probleme:

- ukoliko dođe do presilikonizacije gumenih čepova, višak silikona može negativno reagirati s komponentama farmaceutskog proizvoda i time uzrokovati taloženje i/ili zamućenost

- višak silikona na gumi također može migrirati u farmaceutski proizvod, uzrokujući potencijalno povećanje broja čestica i stvaranje stabilnih mjehurića zraka
- premala silikonizacija gumenih čepova može dovesti do problema vezanih uz opremu i uređaje kojim se oni ugrađuju na napunjenje bočice i može dovesti do veće sklonosti agregaciji
- silikon je teško ukloniti u proizvodnom području, tako da čišćenje postaje jedan od najvećih problema u proizvodnji

Ukoliko se čepovi za potrebe pakiranja farmaceutskog proizvoda kupuju izravno od proizvođača čepova, onda dolaze u ova tri oblika:

- 1) Sirovi čepovi – neobrađeni, moraju se prati, silikonizirati (ako je primjenjivo) i sterilizirati
- 2) Spremni za sterilizaciju – oprani, silikonizirani (ako je primjenjivo), ali nisu sterilizirani
- 3) Spremni za upotrebu - oprani, silikonizirani (ako je primjenjivo) i sterilizirani [2]

2.3.5. PREMAZIVANJE

Napredak u tehnologiji gumenih čepova nastupio je pojavom čepova koji ne zahtijevaju silikonizaciju zbog posebnog polimernog premaza nanesenog na njegovu vanjsku površinu (npr. premaz etilen tetrafluoretilena (ETFE) ili politetrafluoretilena (PTFE)). Primjeri proizvođača za takve čepove su West Pharmaceutical Services, Inc. (Slika 2.8.) i Datwyler.



Slika 2.8. Čep West Pharmaceutical Services, Inc. (FluroTec®)

Premazi se koriste za jednu ili dvije glavne svrhe:

- 1) Kao prepreka između čepa i farmaceutskog proizvoda kako bi se smanjila količina tvari koje se otpuštaju ili ekstrahiraju iz gumene formulacije (elastomera)
- 2) Kako bi se eliminirale potrebe prerade silikonizacijom

Premazani gumeni čep sastoji se od monomera izravno nanesenih na gumu, zatim polimeriziranih i vezanih tijekom obrade. Laminirani gumeni čep sastoji se od polimernog premaza nanesenog na dio ili cijeli čep kao laminirani film. Međutim, ta dva pojma - premazan i laminiran - koriste se zamjenjivo kod opisivanja gumenih čepova koji se ne silikoniziraju.

Takvi čepovi nude mnoge prednosti u odnosu na one čepove koji se moraju silikonizirati, a to su:

- uklanjaju potrebu za silikonskim uljem
- pružaju klizivost kod opreme i uređaja u kojima se oni ugrađuju na napunjenje bočice
- smanjuju probleme vezane za sklonost agregaciji gumenih čepova
- smanjuju broj nepoželjnih čestica
- mogu smanjiti potencijal za adsorpciju i apsorpciju formulacije lijeka

Neki od nedostataka premazivanja gumenih čepova su:

- premazi mogu uzrokovati to da čepovi postanu krući što može dovesti do problema vezanih za opremu i uređaje u kojima se oni ugrađuju na napunjenje bočice. Što je čep krući potrebna je veća snaga uređaja da se on pričvrsti na bočicu.
- premazi mogu uzrokovati stvaranje neravnina na čepu i time utječu na integritet između spremnika i čepa
- neki premazi uzrokuju pad na testu obojenja. Zato se preferira da gumeni čep bude premazan, ali ne u području prirubnice odnosno vrata čepa. [2]

2.3.6. INTERAKCIJE GUMENIH ČEPOVA S LIJEKOM

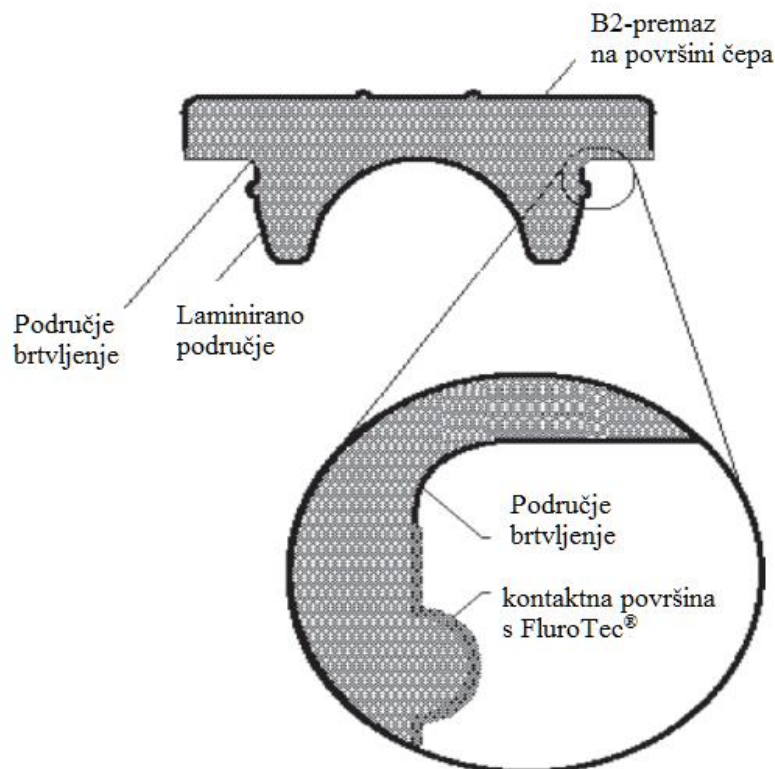
Farmaceutski proizvodi i njihovi sastojci mogu stupiti u doticaj s komponentama i materijalima proizvodne opreme, kao i s komponentama primarnih i sekundarnih spremnika tijekom proizvodnje, opremanja, skladištenja, distribucije i primjene lijeka. Takav doticaj može dovesti do interakcije između farmaceutskog proizvoda i navedenih komponenti i materijala. Jedna od takvih interakcija je migracija ili otpuštanje tvari iz bilo kojih od ovih komponenti i materijala u farmaceutski oblik nakon čega posljedično te tvari dolaze do pacijenta tijekom primjene lijeka. Kako bi se ocijenili sigurnosni rizici i moguće nekompatibilnosti, potrebno je identificirati ove tvari i njihove količine koje se mogu akumulirati u lijeku do kraja roka valjanosti. Proizvođač lijeka mora učiniti sve da koncentracija štetnih otpuštenih tvari ne poraste do razine koja će ugroziti zdravlje i život pacijenta, a ispitivanja treba započeti u ranoj fazi farmaceutskog razvoja lijeka. Farmaceutski spremnici izrađeni jednim dijelom od gume ili plastike najznačajniji su izvor tvari koje se otpuštaju u lijek. Kako bi se smanjio problem s

štetnim tvarima koje se otpuštaju u lijek, na kontaktnu površinu gumenih čepova koji se ne silikoniziraju nanose se premazi s različitim polimerima od kojih su najušpješniji Teflon® i FluroTec®.

Također, dostupni su i drugi premazi koji rezultiraju kao prepreka farmaceutskog proizvoda s formulacijom čepa, ali oni zahtjevaju njegovu prethodnu silikonizaciju ili sami sadrže silikon.

Npr, B2-premaz od West Pharmaceutical Services je polimerizirana silikonska mješavina i čepovi s takvim premazom ne zahtjevaju dodatnu silikonizaciju kod prerade, a rezultiraju smanjenjem tvari koje se otpuštaju ili ekstahiraju u proizvod. B2-premaz najčešće se koristi kao površinski sloj na vrhu čepa obično u kombinaciji s unutarnjim slojem FluroTec® (Slika 2.9).

[2]



Slika 2.9. Laminirani čep s FluroTec® i B2-premazom

Četiri opće vrste interakcija gumenih čepova s lijekom:

- 1) Adsorpcija aktivnog sastojka lijeka na površinu gume, npr. proteini

- 2) Apsorpcija jedne ili više komponente iz formulacije farmaceutskog proizvoda u gumu - komponente s visokim koeficijentom raspodjele skloni su apsorbirati u gumu
- 3) Prodiranje komponenata formulacije farmaceutskog proizvoda kroz gumu – fenolni konzervansi
- 4) Izlijevanje gumenih komponenata u lijek - 2-merkaptobenzotiazol, aluminij, nitrozamini i cink [2]

2.4. ANALIZE GUMENIH ČEPOVA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

2.4.1. IDENTIFIKACIJA

Odgovornost dobavljača čepova i proizvođača farmaceutskih proizvoda za parenteralnu upotrebu je da provjeri elastomernu formulaciju čepa za zatvaranje bočica i bilo kojeg materijala koji se koristi za njegovo premazivanje ili laminiranje prema odgovarajućim identifikacijskim testovima.

Primjeri nekih analitičkih metoda koje se mogu koristiti za identifikaciju uključuju specifičnu gustoću, suhi ostatak, određivanje sadržaja sumpora, tankoslojnu kromatografiju, atomsku apsorpcijsku spektroskopiju, UV-VIS ili IR spektroskopiju, FTIR-ATR test itd. [10]

SPEKTROSKOPIJA

Spektrometrija je grana analitičke kemije koja proučava djelovanje elektromagnetskog zračenja na kemijski sastav i strukturu tvari te proučava spektre nastale interakcijom zračenja i tvari. Pritom se zračenjem (radijacijom) smatra bilo koji oblik energije koju materijalne čestice ili elektromagnetski valovi usmjereno nose kroz prostor.

Spektroskopija je grana fizike koja proučava efekte vezane uz emisiju i apsorpciju elektromagnetskog zračenja. Tako nastali emisijski ili apsorpcijski spektri karakteristični su za određenu tvar. Naziv spektroskopija često se susreće u istom značenju kao i naziv spektrometrija što je posljedica povijesnog razvoja spektrometrije i udomaćenosti izraza spectroscopy u engleskoj literaturi. [13].

Spektroskopija koristi apsorpciju, emisiju i rasipanje elektromagnetskog zračenja u svrhu kvalitativnih i kvantitativnih ispitivanja tvari i fizikalnih procesa. Apsorpcija je proces u kojem se energija svjetlosti (fotona) prenosi na atom ili molekulu pobuđujući ga iz osnovnog stanja u pobuđeno stanje. Emisija je proces kad se tvari (atom ili molekulu) zagriju na visoku temperaturu putem plamena ili električnog pražnjenja pri čemu dolazi do pobuđivanja elektrona

na viši energetska nivo. Kasnije, njihov povratak u osnovno stanje praćen je emisijom uglavnom toplinskog zračenja.

Tijekom razvoja znanosti, spektroskopija je uz proučavanje svjetlosti, u svoju domenu uključila i druge vrste elektromagnetskog zračenja kao što su rendgenske zrake, ultraljubičasto, infracrveno, mikrovalno te radio frekvencijsko zračenje. Današnja primjena pojma spektroskopskih metoda proširena je i na tehnike koje ne uključuju elektromagnetsko zračenje kao što su primjerice akustička, masena i elektronska spektroskopija [15].

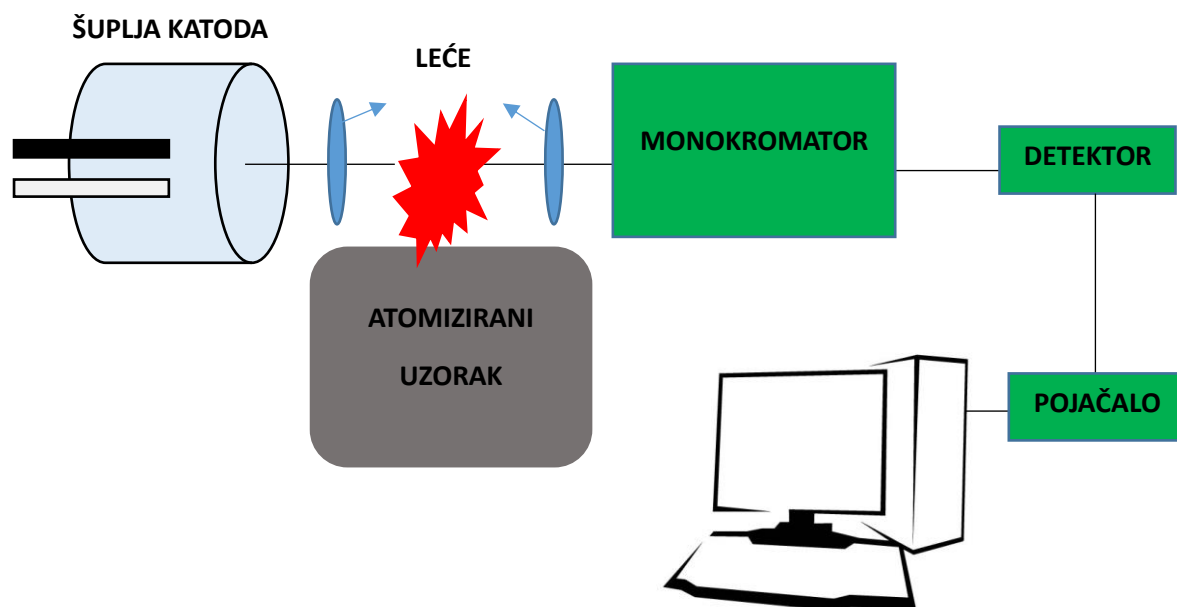
ATOMSKA APSORPCIJSKA SPEKTROSKOPIJA

Atomska spektrometrija je skupni naziv za spektrometrijske tehnike kemijske analize temeljene na energetskim promjenama koje se događaju u atomima kao učinak apsorpcije ili emisije elektromagnetskog zračenja. Atomska apsorpcijska spektrometrija temelji se na apsorpciji vidljivog ili ultraljubičastoga zračenja valnih duljina od 190 do 860 nm koje prolazi kroz sloj slobodnih atoma u nepobuđenom, osnovnom stanju. Slobodni atomi tvore tzv. atomsku paru, koja nastaje atomizacijom u plamenu ili elektrotermičkom atomizacijom pri temperaturi od 1000 do 3000 K. Kada elektromagnetsko zračenje, karakteristično za prijelaze elektrona u vanjskim atomskim orbitalama nekog elementa, prolazi kroz atomsku paru, dio će se zračenja određenih frekvencija apsorbirati, a to će dati prepoznatljiv spektar tog elementa. Širina apsorpcijskih linija strogo je određena energetskim razinama elektrona u atomu i iznosi oko 0,005 nm. Izvor zračenja obično je šuplja katoda, koja daje linijski spektar elementa od kojega je načinjena elektroda, odnosno njezina površina. Apsorpcijska atomska spektrometrija najšire je primjenjivana tehnika za kvantitativno određivanje metala u tragovima u širokom rasponu tvari (prašina, hrana, površinske vode).[1]

1. ATOMSKI APSORPCIJSKI SPEKTROFOTOMETAR

Atomski apsorpcijski spektrofotometar je instrument čiji rad se temelji na principu atomske apsorpcijske spektroskopije te ima široku primjenu u mjerenju koncentracija iona metala u raznim uzorcima. Fizikalna osnova rada uređaja je Lambert – Beerov zakon iz kojeg proizlazi da je apsorpcija izravno proporcionalna koncentraciji. Osnovni dijelovi svakog AAS uređaja su (slika 2.10.): emisijski dio - izvor svjetlosti; apsorpcijski dio - atomizacija uzorka; selektivni dio - usmjerava svjetlosti; mjerni dio - detektor, sistem za pojačavanje signala i mjerni instrument. Ovisno o načinu na koji se vrši atomizacija atomski apsorpcijski spektrofotometri se dijele na dvije grupe: za atomizaciju pomoću plamena i atomizaciju bez

plamena. Zbog pristupačne cijene najrasprostranjeniji su atomski apsorpcijski spektrofotometri za atomizaciju u plamenu. [8]



Slika 2.10. Osnovni dijelovi apsorpcijskog spektrometra

Glavni izvori svjetlosti koji se upotrebljavaju za atomsku apsorpciju su šuplja katodna lampa (eng. HCL – Hollow-Cathode Lamps) i bezelektrodna lampa (eng. EDL – Electrodeless Discharge Lamp). Uloga apsorpcijskog dijela atomskog apsorpcijskog spektrofotometra je omogućiti atomima ispitivanog metala u osnovnom stanju da apsorbiraju upadnu svjetlost sa lampe. Uloga monokromatora u selektivnom dijelu je odvojiti rezonantnu liniju elemenata koji se analiziraju od zračenja koje emitira lampa sa šupljom katodom. Rezolucija monokromatora sposobnost je razlikovanja dviju spektralnih linije koje su međusobno razmaknute, a energetska sposobnost je količina svjetlosti koja može proći kroz monokromator. Kao monokromatori kod atomske apsorpcije najviše se koriste prizme, a rjeđe refleksijske rešetke. Detektor je uređaj koji pokazuje postojanje neke fizičke pojave i mjeri količinu apsorpcije. U njemu se svjetlosna energija pretvara u električni signal koji se pojača, prilagodi i konačno pretvori u broj koji se registrira. Izbor detektora ovisi o stupnju osjetljivosti i granici detekcije ispitivanog elementa. On detektira fluorescenciju čiji intenzitet je proporcionalan svjetlu koje je prošlo kroz plamen, a to znači da je jačina električnog signala proporcionalna koncentraciji elementa koji se određuje.

UV-VIS SPEKTROSKOPIJA

UV-VIS spektroskopija instrumentalna je metoda kojom se dobiva uvid u molekulska strukturu, a temelji se na analizama apsorpcije ili emisije elektromagnetskog zračenja na spojevima. Kod UV-Vis spektroskopije koristi se zračenje valnih duljina od 100 do 800 nm.

2. UV-VIS SPEKTROFOTOMETAR

UV-VIS spektrofotometar je instrument kojim se mjeri intenzitet svjetla koji je prošao kroz analizirani uzorak (I) te ga se uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla (I_0). Koncentracija analizirane vrste određuje se preko Lambert – Beerova zakona:

$$A = - \log (I/I_0) = \varepsilon c L \quad (1)$$

A – apsorbancija

I_0 - intenzitet upadnog zračenja

I - intenzitet propuštenog zračenja

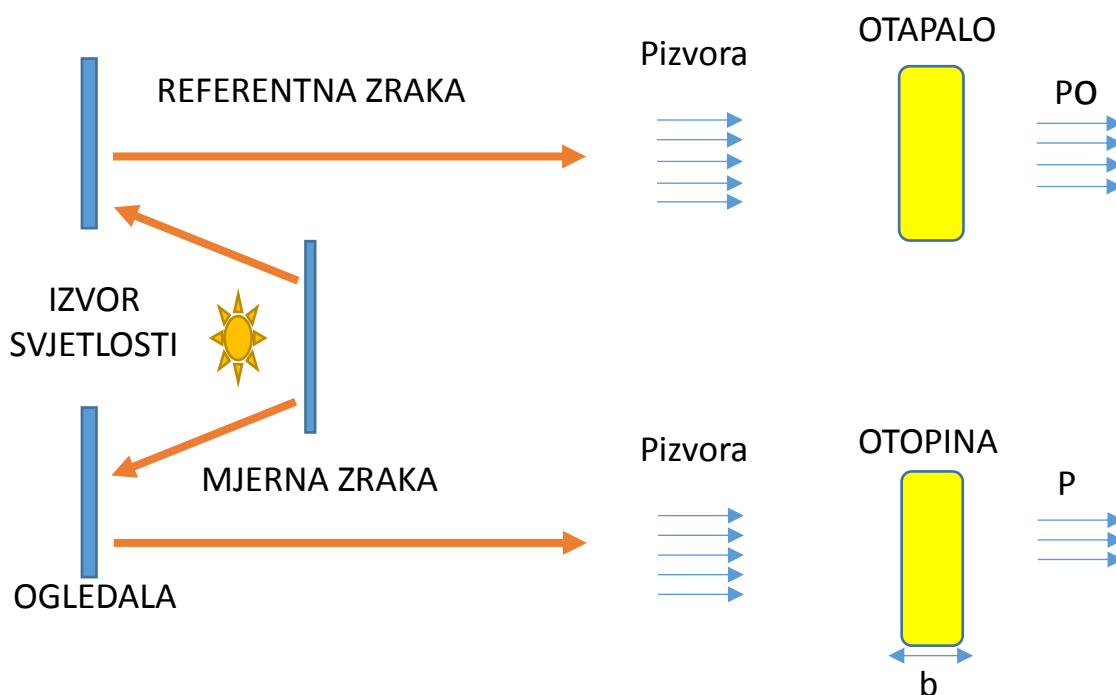
ε – molarna apsorptivnost

c – tražena koncentracija

L – duljina puta pri prolasku kroz uzorak

Osnovni dijelovi instrumenta su: izvor svjetlosti, držač uzorka, monokromator i detektor. Može imati jednu ili dvije zrake svjetlosti (engl. single beam ili double beam). Kod jednozračnog instrumenta, intenzitet upadnog zračenja, I_0 , se mjeri nakon što se uzorak izvadi iz držača. Kod dvozračnog instrumenta upadni snop svjetla se dijeli na dva prije prolaska kroz uzorak. Jedan služi kao referentni snop (I_0), a drugi prolazi kroz uzorak (I). (Slika 2.11.) [13]

Na ovaj način najčešće se mjere tekući uzorci, iako se mogu mjeriti i kruti te plinoviti uzorci. Uzorak je smješten u prozirnoj posudi (kiveti) koja je najčešće širine 1 cm i načinjena je od kvarca, a koristi se za UV i VIS područje (kao i kivete izrađene od plastike), dok kivete izrađene od stakla koristimo samo za vidljivo područje (VIS).



Slika 2.11. Dvoznačni UV-VIS spektrofotometar

IR SPEKTROSKOPIJA

IR spektroskopija primjenjuje infracrveno zračenje kao medij proučavanja, na način da apsorpcijom infracrvenog zračenja molekule počinju jače vibrirati zbog čega se još naziva i vibracijska spektroskopija. Ovom tehnikom mogu se ispitivati tvari u sva tri agregatna stanja. Za plinove postoje standardne ćelije koje omogućuju snimanje spektra čistih plinova ili plinova pri dovoljno visokim koncentracijama. Tekućine i otopine obično se snimaju u ćelijama debljine sloja 0,01 do 1 mm. Tanje ćelije se koriste za tekuće supstance, a deblje za otopine. Pri ispitivanju otopina njihova je koncentracija 0,1 – 10%. Čvrste tvari mogu se snimati samo kada su u obliku tankog filma ili pločice. Za to se koristi tehnika pastila i guste paste. Pastile se pripremaju s KBr, prešanjem u specijalnim kalupima pod vakuumom. Za dobivanje paste 2–5 mg fino sprešane tvari pomiješa se s 1–2 kapi teškog ugljikovodičnog ulja (Nujol). Pasta se ispituje kao film između dvije NaCl pločice.

3. IR SPEKTROFOTOMETAR

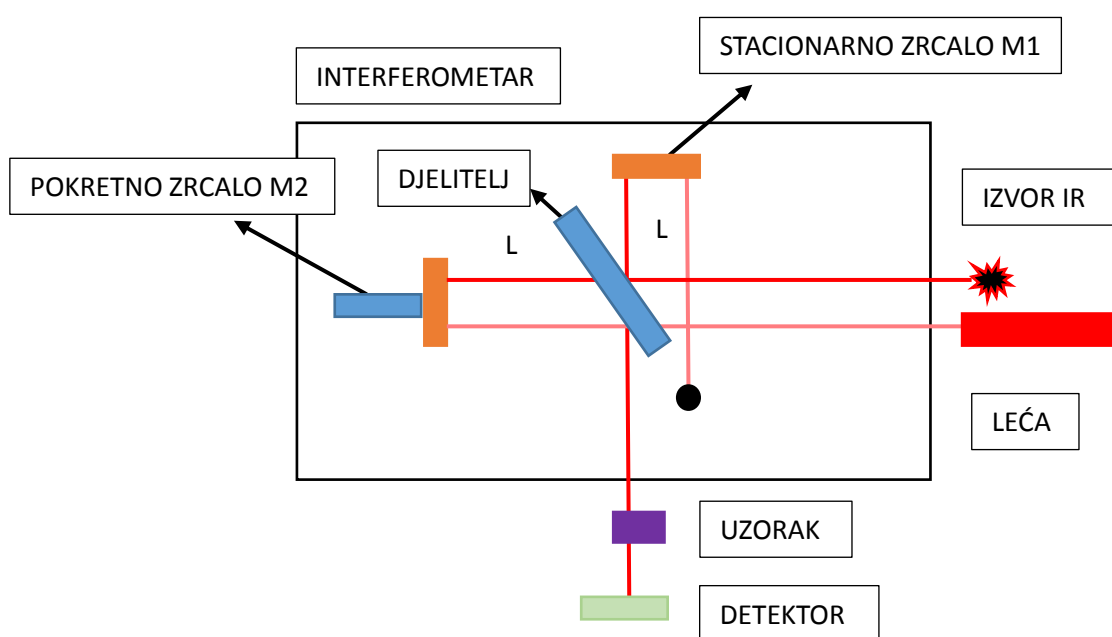
Infracrveni spektrofotometri imaju iste osnovne komponente kao i instrumenti za mjerenje u UV i VIS području. Sastoje se od: izvora zračenja, prostora za postavljanje uzoraka, monokromatora, detektora, pojačivača i pisaa. Izvor zračenja je usijano čvrsto tijelo na temperaturi 1400 – 1600 K. Najčešće se koristi silicijev karbid (Globar), Nernst-ov štapić od

ZrO₂, ThO₂ i oksida magnezija, kalcija i cerija. Kao monokromator najčešće se koristi prizma od kristalnog NaCl. Za detekciju zračenja postoji više tipova detektora (termalni, bolometri, termospojivi, Golay ćelije). Suvremeni instrumenti imaju procesni program koji u potpunosti upravlja uređajem, smješta spektar u memoriju i omogućuje uspoređivanje i reprodukciju. Postoje disperzijski, nedisperzijski i FTIR spektrofotometri.

Radni princip FTIR-a

Glavni dijelovi spektrometra s Fourierovom transformacijom, FTIR spektrometra su: izvor zračenja, interferometar i detektor. Izvor zračenja uglavnom je globar koji se sastoji od silicijeva karbida u obliku štapića ili spirale, te se zagrijava do oko 1500 K. Interferometar dijeli upadno infracrveno zračenje u dva snopa.

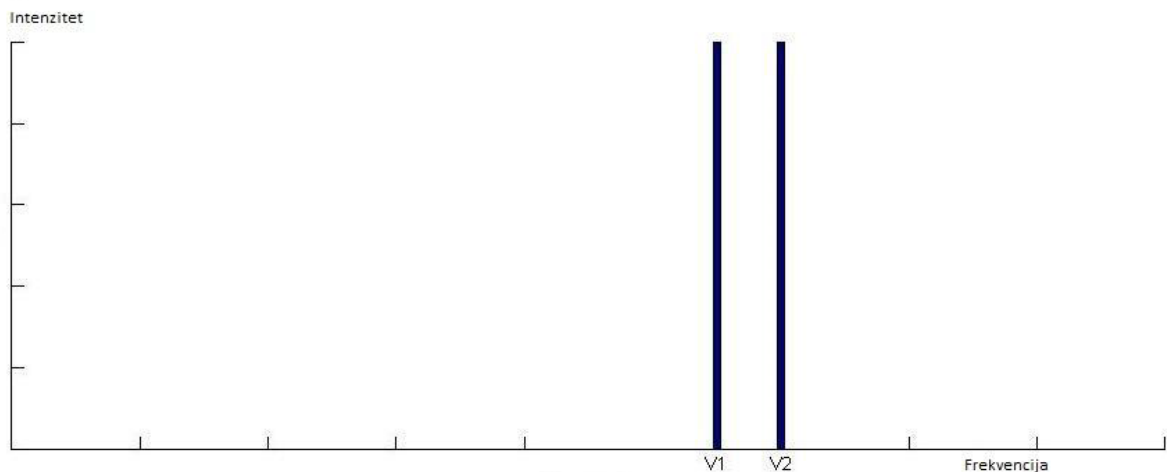
Svaki od njih prolazi svoj optički put, zatim se sastaju i prolaze kroz uzorak. Detektori pretvaraju optičke signale u električne. Na slici 2.12. prikazana je konstrukcija FTIR spektrometra. Infracrveno zračenje iz termičkog izvora pada na djelitelj. On u idealnom slučaju pola upadnog svjetla propušta, a pola odbija. Odbijeni dio svjetla pada na stacionarno zrcalo M1 prešavši put L . Na stacionarnom zrcalu se ponovno odbija i vraća se na djelitelj prešavši ukupni put $2L$. Propušteni dio svjetla pada na pokretno zrcalo koje se kreće po optičkoj osi naprijed i natrag za korak x . I ovaj dio svjetlosti se vraća na djelitelj prešavši ukupni put $2(L+x)$.



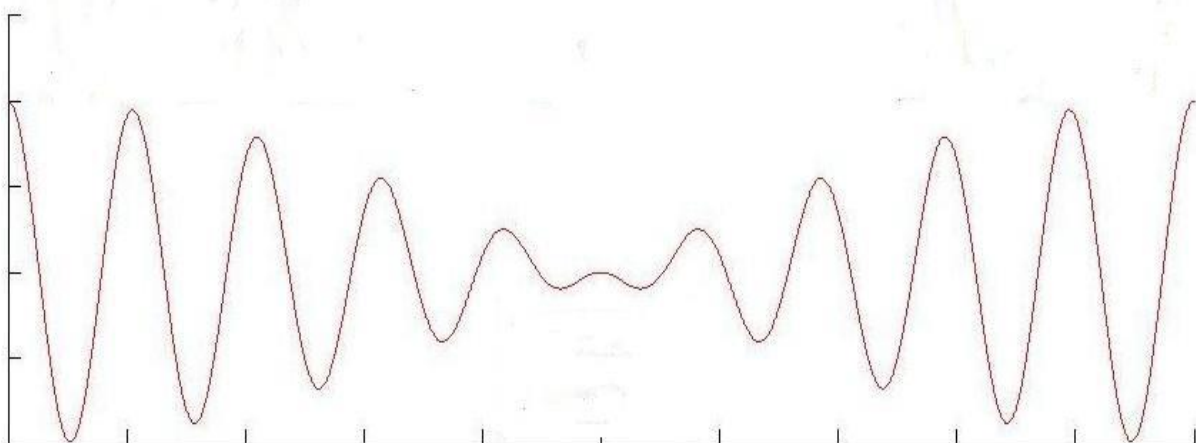
Slika 2.12. Konstrukcija FTIR spektrometra

Ova dva dijela zračenja pokazuju razliku puteva od $2x$. Za određenu valnu duljinu λ na izlazu iz interferometra, postići će se konstruktivna interferencija ova dva snopa zračenja, ukoliko im je razlika puta $2x$ cjelobrojni višekratnik te valne duljine. Svakom položaju x pomičnog zrcala, odgovara jedna valna duljina λ , odnosno jedan valni broj. Modulirana zraka izlazi iz interferometra, prolazi kroz uzorak i dolazi na detektor. Sve frekvencije infracrvenog izvora na detektor padaju istovremeno. To je velika prednost u odnosu na konvencionalne spektrometre gdje frekvencije infracrvenog izvora padaju jedna po jedna, a vrijeme dobivanja spektra se produljuje. Na detektoru se registrira signal, odnosno dobiva se interferogram. [16]

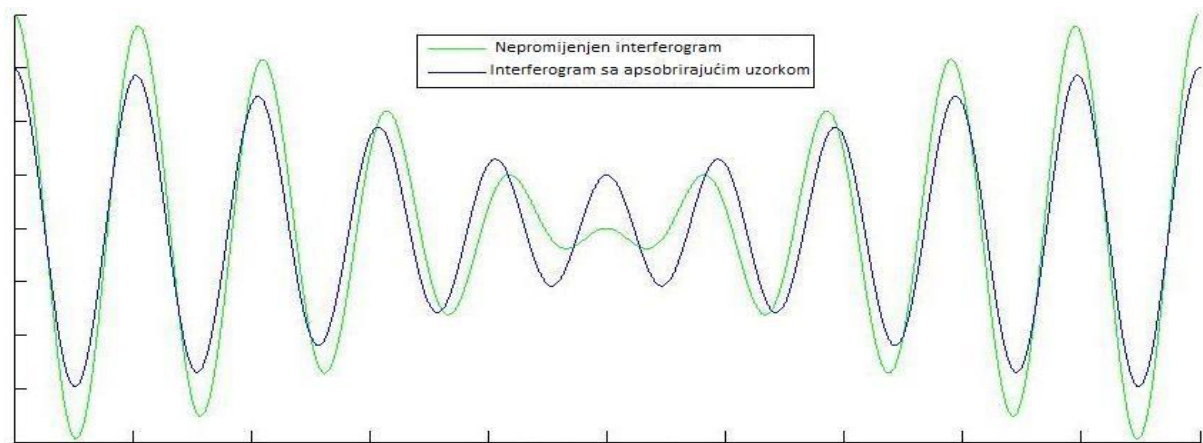
Zamislamo da imamo izvor svjetla sa samo dvije frekvencije (slika 2.13.). Izvor svjetlosti podijelimo na dvije zrake. Jedna je zraka referentna (slika 2.14.) i služi za usporedbu, te prolazi kroz interferometar bez uzorka. Druga zraka je testna zraka (slika 2.15.) i prolazi kroz optički sustav interferometra i kroz uzorak koji promatramo.



Slika 2.13. Spektar dikromatskog izvora svjetlosti

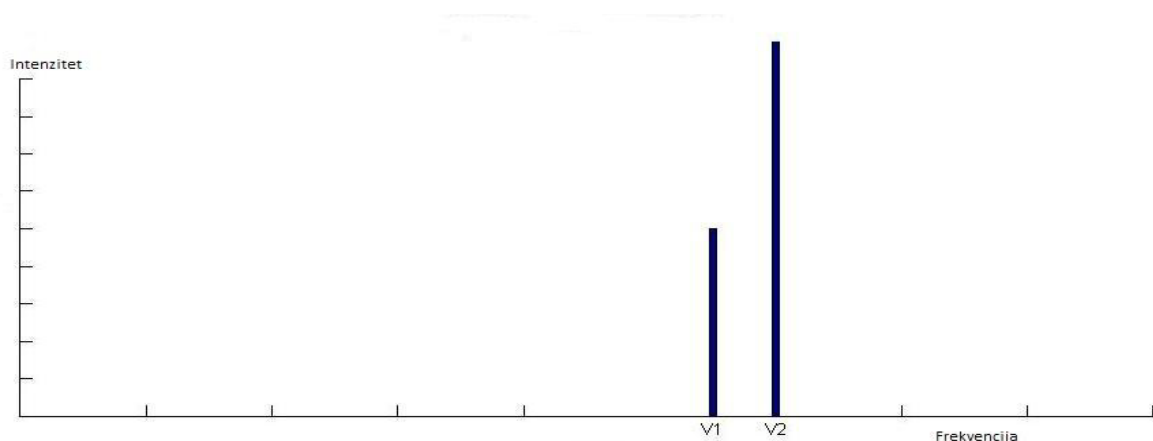


Slika 2.14. Interferogram referentne zrake



Slika 2.15. Interferogram s uzorkom i referentni interferogram

Pogledamo li spektar sada, slika 2.16., i usporedimo li ga sa spektrom na slici 2.13. zaključujemo da je uzorak apsorbirao svjetlost frekvencije ν_1 [16].



Slika 2.16. Spektar nakon apsorpcije uzorkom

Snimljeni interferogram se matematičkim postupkom Fourierove transformacije pretvara u spektar transmitacije u ovisnosti o frekvenciji odnosno valnom broju.

Analiza IR spektara

Spektar se može interpretirati s teorijskog aspekta vibracijske analize ili vizualnom analizom položaja, inteziteta i oblika traka, nalaženjem karakterističnih traka pojedinih funkcionalnih grupa i struktura na osnovi poznatih korelacija i drugih podataka od općeg značaja za rješavanje konkretnog problema. U infracrvenom spektru karakteristična su slijedeća područja spektra:

$3700 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ - Pojava jakih ili srednje intenzivnih traka ukazuje na prisustvo OH ili NH grupa, slobodnih ili sa vodikovom vezom. Ovo je područje valentnih vibracija OH, NH i acetilenske CH grupe. OH traka je obično šira od NH trake i javlja se samo u razrijeđenim nepolarnim otapalima. Vodikova veza proširuje OH i NH trake i pomiče ih prema nižim valnim brojevima.

$3200 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ - U ovom području nalaze se valentne C-H vibracije nezasićenih sustava: alkena, arena, aromata, nezasićenih heterocikla, nekih halogenih derivata alkana, prenapregnutih prstenova (ciklopentan, epoksidi), trake jakom vodikovom vezom vezanih OH grupa.

$3000 - 2700 \text{ cm}^{-1}$ - Kompleksne trake u ovom intervalu pripadaju uglavnom valentnim vibracijama CH veze i $-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$ grupama. Slabe i oštre trake u intervalu $2800 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ potiču od OCH_3 , NCH_3 i CH aldehidne grupe.

$2700 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ - Oštre trake u ovom području mogu pripadati grupama $-\text{C}=\text{C}$, $-\text{C}=\text{N}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ itd. U ovom području su i valentne vibracije S-H, P-H, Si-H, hidroklorida amina. Široke trake pokazuju prisustvo OH traka asociiranih karboksilnih kiselina.

$2000 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ - U ovom području pojavljuju se konture apsorpcijskih traka specifičnih za tip supstitucije na benzenskoj jezgri.

$1800 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ - Veoma intenzivne trake u gornjem dijelu ovoga intervala gotovo uvijek pripadaju C=O valentnoj vibraciji karbonilne grupe. U donjem dijelu nalaze se trake koje pripadaju valentnim vibracijama C=C, C=N veza i NH_2 .

$1600 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ - Ovdje se nalaze trake karakteristične za benzenski prsten ili druge heteroprstene. Od drugih traka tu su NH valentne vibracije soli amina, asimetrično valentne vibracije NO_2 i NO.

$1500 - 1350 \text{ cm}^{-1}$ - Prisustvo alifatskih CH_2 i CH_3 grupa može se utvrditi iz prisustva srednje intenzivnih traka na oko 1450 cm^{-1} i trake na oko 1375 cm^{-1} koja pripada deformaciji samo CH_3 grupe. Od ostalih traka mogu se zamijetiti trake nitrata NO_3^- , karbonata NO_3^{2-} , NH_4^+ , C-N, Ar- NO_2 i NO valentne vibracije nitrozoamina.

1350 – 1000 cm^{-1} - Ovdje se javljaju trake koje pripadaju valetnim vibracijama C-O, C-O-C, P=O, C-P, Si-O-C, C-F, S=O veza. Od anorganskih spojeva u ovom dijelu spektra imaju apsorpcijske trake SO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} i PO_4^{3-} ioni.

1000 – 625 cm^{-1} U organskim spojevima ovdje se nalaze trake valetnih vibracija C-S, C-I, S-S, P-Cl, Si-halogen veza. [16]

2.4.2. POSTUPCI ISPITIVANJA

Gumeni čepovi koji se koriste za zatvaranje bočica farmaceutskih proizvoda moraju biti u skladu s biološkim, fizikalno-kemijskim i funkcionalnim zahtjevima kada ih dobavljač isporučuje proizvođaču farmaceutskog proizvoda i onda kada je proizvod u potpunosti gotov i spreman za upotrebu.

Za one gumene čepove koje je dobavljač obrađivao prije distribucije do proizvođača farmaceutskog proizvoda odnosno krajnjeg korisnika, dobavljač mora pokazati kompenzijsku usklađenost čepova izloženih takvim koracima obrade i/ili sterilizacije. Slično tome, ako se gumeni čepovi koje primi proizvođač farmaceutskog proizvoda naknadno obrađuju ili steriliziraju, on je odgovoran za dokazivanje usklađenosti čepova s kompendijskim zahtjevima nakon takvih uvjeta obrade i/ili sterilizacije. To je osobito važno ako se čepovi izlažu procesima ili uvjetima koji mogu značajno utjecati na njegove biološke, fizikalno-kemijske ili funkcionalne značajke (npr. gama zračenje).

Za čepove koji su premazani silikonom prije upotrebe, dopušteno je obavljati fizikalno-kemijske testove na takvim nepremazanim čepovima, kako bi se izbjegle moguće smetnje metoda i/ili poteškoće u tumačenju rezultata ispitivanja. Za čepove koji su isporučeni s nekim drugim premaznim sredstvima sve analize i pokusi izvode se na premazanim čepovima. Za premazane ili laminirane čepove gdje je premaz namijenjen za osiguravanje funkcije prepreke formulacije čepa s farmaceutskim proizvodom (npr. PTFE), fizikalno-kemijska kompendijalna ispitivanja primjenjuju se na nepremazani osnovni elastomer, kao i na premazani čep. U ovom slučaju, dobavljači su odgovorni za dokazivanje fizikalno-kemijske kompendijske usklađenosti premazanih čepova, kao i nepremazanih čepova, obrađenih ili tretiranih na način koji simulira uvjete koje obično slijedi dobavljač za takve premazane čepove prije isporuke proizvođaču tj. krajnjem korisniku. Nepremazan čep podvrgnut fizikalno-kemijskom ispitivanju treba biti sličan odgovarajućem premazanom čepu u veličini i konformaciji. Proizvođači farmaceutskog proizvoda odnosno krajnji korisnici premazanih čepova također su odgovorni za dokazivanje

kontinuirane fizikalno-kemijske kompendijske usklađenosti premazanog čepa, obrađenog ili tretiranog na način koji simulira uvjete koje obično koristi krajnji korisnik prije upotrebe. U svim slučajevima je prikladno dokumentirati sve uvjete obrade, predobrade, sterilizacije ili premazivanja čepova pri izvješćivanju o rezultatima ispitivanja. U Tablica 2.7. možemo vidjeti sumirane zahtjeve za testiranje čepova i odgovornosti dobavljača i proizvođača odnosno krajnjeg korisnika. [10]

Tablica 2.7. Zahtjevi za testiranje čepove

| VRSTA ČEPA | ZAHTJEVI ZA TESTIRANJE | | |
|---|---|---|---|
| | Fizikalno-kemijski testovi | Funkcionalni testovi | Biološki testovi |
| Čepovi sa ili bez premaza od silikona | <ul style="list-style-type: none"> • provode se testovi • silikonska uporaba je neobavezna • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik | <ul style="list-style-type: none"> • provode se testovi • silikonska uporaba je neobavezna • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik | <ul style="list-style-type: none"> • provode se testovi • silikonska uporaba je neobavezna • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik |
| Premazani čepovi (materijal koji ne stvara prepreku s farmaceutskim proizvodom, bez silikona) | <ul style="list-style-type: none"> • Testovi se trebaju izvoditi na premazanim čepovima • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik | <ul style="list-style-type: none"> • Testovi se trebaju izvoditi na premazanim čepovima • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik | <ul style="list-style-type: none"> • Testovi se trebaju izvoditi na premazanim čepovima • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik |
| Čepovi s premazom koji stvara prepreku s farmaceutskim proizvodom | <ul style="list-style-type: none"> • Testovi se trebaju izvoditi na premazanim čepovima • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik <p>ILI</p> <ul style="list-style-type: none"> • testovi se trebaju izvoditi na nepremazanim čepovima • odgovornost: dobavljač | <ul style="list-style-type: none"> • Testovi se trebaju izvoditi na premazanim čepovima • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik | <ul style="list-style-type: none"> • Testovi se trebaju izvoditi na premazanim čepovima ILI • testovi se trebaju izvoditi na nepremazanim čepovima i premaznim materijalima • odgovornost: dobavljač i krajnji korisnik |

2.4.3. FARMAKOPEJA

Farmakopeja (ljekopis lat. *pharmacopoeia*) je zbirka službenih propisa o načinu izradbe, osnovnim odredbama, tabelarnim prikazima važnih podataka, standardnim metodama ispitivanja ljekovitih tvari, pomoćnih tvari i gotovih lijekova, o njihovu čuvanju i doziranju. Velik broj država propisuje svoje vlastite farmakopeje, koje su ključni standard za kakvoću medicinskih proizvoda dotične države. Sastavljaju ih stručna povjerenstva na temelju rezultata znanstvenih istraživanja, a u skladu s potrebama države. Lijekovi uvršteni u farmakopeju smatraju se službenima i tvore ono što se zove *materia medica* neke države. *Materia medica* obuhvaća ljekovite tvari koje služe za izradbu lijekova, gotove industrijske i magistralno izrađene lijekove, tvari i pripravke koji služe kao pomoćna sredstva za terapijske, dijagnostičke i rendgenološke svrhe. Ona opisuje njihovu izradbu, ispitivanje identiteta i čistoće, čuvanje, doziranje, način izdavanja, dostupnost potrošaču. Već su Hipokrat i poslije Galen postavljali zahtjev da se lijekovi izrađuju po posebnim propisima. Takvi su propisi ozakonjeni prvi put, kao *forma curiae*, u ediktu cara Fridrika II. (1240).

Među najstarije službene farmakopeje ubrajaju se salernski *Antidotarium Nicolai* (oko 1150), *Dispensatorium Valerii Cordi* (1546) i *Riceptario Fiorentino* (1498).

Danas su najčešće preporučane i primjenjivane farmakopeje: američka (USP i NF), britanska (BP), švicarska (Ph. Helvetica), njemačka (DAB), japanska (JP), europska (EP) za 17 europskih država. Svjetska zdravstvena organizacija izdala je ljekopis *International Pharmacopoeia* (IP), koji se preporuča državama koje nemaju svoje vlastite farmakopeje. Mnoge države propisuju posebne vojne farmakopeje po kojima se propisuje izradba lijekova u vojsci. Za potrebe izradbe lijekova u veterinarskoj medicini izdaju se veterinarske farmakopeje.

[1]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

U eksperimentalnom dijelu ovog rada navedeni su materijali, kemikalije i instrumenti koji su se koristili prilikom provedbe IR identifikacije, fizikalno-kemijskih i funkcionalnih analiza gumenih čepova u farmaceutskoj industriji.

U nastavku su opisane pripreme otopina i postupci pojedinih metoda tijekom ispitivanja. Osim toga, uz postupke su navedeni i zahtjevi tj. granice koje gumeni čepovi Tip I i Tip II moraju ispunjavati prema farmakopejama. Čepovi tipa I su oni koji se koriste za vodene pripravke. Čepovi tipa II obično su namijenjeni za nevodene pripravke, i to su oni koji imaju svojstva koja su optimizirana za posebne namjene, te ne mogu ispunjavati sve zahtjeve navedene za čepove tipa I zbog fizičke konfiguracije i/ili konstrukcije materijala. Ako čep ne zadovoljava jedan ili više zahtjeva za ispitivanje tipa I, ali ipak ispunjava zahtjeve tipa II, tom čepu se dodjeljuje konačna klasifikacija tipa II.

3.1. MATERIJALI

Za provedbu eksperimenata uzete su tri različite vrste gumenih čepova, 1 (slika 3.1), 2 i 3 (slika 3.2) koji se koriste za zatvaranje bočica farmaceutskog proizvoda za parenteralnu upotrebu. Njihove karakteristike i proizvođači navedeni su u Tablici 3.1.

Tablica 3.1. Karakteristike i proizvođači analiziranih čepova

| | Veličina i boja | Broj uzetih uzoraka za analizu | Farmaceutski proizvod | Proizvođač |
|-----------|------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 1. | 13 mm, sivi | 27, 75 (28) | tekući | West Pharmaceutical Services, Inc. |
| 2. | 20 mm, sivi | 11,45 (12) | tekući | West Pharmaceutical Services, Inc. |
| 3. | 20 mm, sivi | 9 | liofiliziran | Datwyler Pharma Packaging |



Slika 3.1. Čep 1. West Pharmaceutical Packaging Services, Inc.



Slika 3.2. Čep 3. Datwyler Pharma

Popis kemikalija – u nastavku su prikazane kemikalije koje su se koristile u analizama. Proizvođači su Kemika, Merck i Sigma Aldrich.

- Hidrazin sulfat, $H_6N_2O_4S$
- Heksametilentetramin, $C_6H_{12}N_4$
- Fluid O
- Klorovodična kiselina, HCl
- Bromtimol plavo, $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$
- Natrijev hidroksid, NaOH
- Etanol, C_2H_6O
- Sumporna kiselina, H_2SO_4
- Kalijev permanganat, $KMnO_4$
- Kalijev jodid, KI
- Natrijev tiosulfat, $Na_2S_2O_3$
- Škrobna otopina kao indikator
- Olovo-nitrat, $Pb(NO_3)_2$
- Dušična kiselina, HNO_3
- Amonijev acetat, $C_2H_7NO_2$
- Amonijev hidroksid, NH_4OH
- Octena kiselina, CH_3COOH
- Cink-sulfat, $ZnSO_4$
- Živin jodid, Hg_2I_2
- Amonijev klorid, NH_4Cl
- Limunska kiselina, $C_6H_8O_7$
- Natrijev sulfid, Na_2S
- Metilen plavo, $C_{16}H_{18}ClN_3S$
- Izopropanol, C_3H_8O

3.2. INSTRUMENTI

- IR spektrofotometar
- Analička vaga
- Plamenik
- Autoklav
- Atomski apsorpcijski spektrofotometar

- UV-VIS spektrofotometar
- Digitalni pH metar
- Standardni stakleni laboratorijski pribor: epruvete, Erlenmeyerove tikvice, birete, posude i dr.

3.3. IDENTIFIKACIJA IR

Svi uzorci čepova snimaju se na FTIR spektrofotometru Bruker Equinox 55.

Priprema uzoraka za analizu

METODA 1. - Čep 1

Čepovi se prešaju u tanki film i poslažu na ATR kristal tako da ga što bolje prekriju i ravnomjerno se pritisnu. Snime se spektri s jedne i druge strane čepova uz ove uvjete:

- Područje snimanja: 4000–600 cm^{-1}
- Rezolucija: 4 cm^{-1}
- Broj snimaka po spektru (scans): 32
- Pozadinski šum (Background): prazan nosač

METODA 2. - Čepovi 2 i 3

Čepovi (1-2 g) se izrežu na sitne komadiće. Zatim se prenesu na dno epruvete i zagrijavaju iznad plamenika u struji plavog plamena sve dok se ne osuše i pare ne počnu kondenzirati. Kapljice kondenzata se preliju na satno stakalce i staklenim štapićem se nanesu između KBr pločica. Snime se spektri uz ove uvjete:

- Područje snimanja: 4000–400 cm^{-1}
- Rezolucija: 4 cm^{-1}
- Broj snimaka po spektru (scans): 32
- Pozadinski šum (Background): prazan odjeljak za snimanje

Zahtjev – transmitancijski minimumi snimljenog FTIR spektra ispitivanog uzorka mora odgovarati prema položaju i relativnom intenzitetu pripadajućem FTIR spektru tipičnog uzorka istovjetno pripremljenog kao i ispitivani uzorak prema metodi 1 ili 2.

3.4. FIZIKALNO–KEMIJSKA ANALIZA

Priprema otopine S

Cjeloviti, neobloženi čepovi koji odgovaraju površini od $100 \pm 10 \text{ cm}^2$ stave se u prikladnu staklenu posudu. Nakon toga pokriju se s 200 ml visoko pročišćene vode ili vodom za injekcije i kuhaju se 5 minuta. Zatim se ispiru pet puta hladnom visoko pročišćenom vodom ili vodom za injekcije. [*NAPOMENA*: Ako nije moguće postići propisanu površinu pomoću neobrađenih čepova, odabire se broj čepova koji će se približiti površini od 100 cm^2 i prilagođuje se količina vode kojom se pokrivaju - ekvivalent 2 ml po svakom 1 cm^2 stvarne površine čepa.] U tablici 3.1. je prikaz broja čepova koji su uzeti za pripravu otopine S.

Isprani čepovi stavljaju se u staklenu tikvicu sa širokim vratom. Potom se unutra dodaje ista količina visoko pročišćene vode ili vode za injekcije koja je prvotno dodana u čepove i sve skupa se važe. Nakon toga tikvica se pokriva sa satnim stakalcem te zagrijava u autoklavu 30 minuta na temperaturi od $121 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$. Sve se ohladi na sobnu temperaturu. Ukoliko je to potrebno, dodaje se visoko pročišćena voda ili voda za injekcije do početne mase. Otopina se zatim protrese i odmah dekantira. [*NAPOMENA*: Ova se otopina mora protresti prije svakog korištenja.] [10]

Priprema slijepa probe

Kao slijepa proba koristi se 200 ml visoko pročišćene vode.

1. Izgled otopine

A. Određivanje zamućenosti

Određivanje zamućenosti može se provesti na dva načina - vizualnom ili instrumentalnom usporedbom.

Priprema odgovarajućih otopina

Otopina hidrazin sulfata – otopi se 1,0 g hidrazin sulfata u vodi i razrijedi s vodom do 100,0 ml. Nakon toga se otopina pusti da odstoji 4 do 6 sati.

Otopina heksametilentetramina – otopi se 2,5 g heksametilentetramina u 25,0 ml vode u staklenoj boci od 100,0 ml.

Opalescentna suspenzija – dodaje se 25,0 mL otopine hidrazin sulfata otopini heksametilentetramina. Otopina se miješa i ostavlja da stoji 24 sata. Ova suspenzija je stabilna 2 mjeseca, pod uvjetom da je pohranjena u staklenom spremniku bez površinskih oštećenja.

Standardna opalescentna suspenzija – suspenzija se pripremi razrjeđivanjem 15,0 mL opalescentne suspenzije s vodom do 1000,0 mL. Standardna opalescentna suspenzija je stabilna oko 24 sata nakon pripreme.

Referentne suspenzije – Pripremaju se prema količinama koje su prikazane u tablici 3.2. Prije upotrebe se promiješaju i protresu.

Tablica 3.2. Količine sastojaka za pripremu referentnih suspenzija

| | Referentna suspenzija A | Referentna suspenzija B | Referentna suspenzija C | Referentna suspenzija D |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Standard opalescencije | 5,0 ml | 10,0 ml | 30,0 ml | 50,0 ml |
| Voda | 95,0 ml | 90,0 ml | 70,0 ml | 50,0 ml |
| Nefelometrijske jedinice замуćenja | 3 NTU | 6 NTU | 18 NTU | 30 NTU |

Postupak

a. Vizualna usporedba

Kod usporedbe se koriste šest identičnih epruveta od bezbojnog, prozirnog, neutralnog stakla s unutarnjim promjerom od 15 do 25 mm stavljenih na ravnu podlogu. Prva epruveta napuni se do 40 mm s otopinom S, druga epruveta do iste visine vodom, a četiri preostale epruvete do iste visine s referentnim suspenzijama A, B, C i D. Nakon što su se napunile epruvete uspoređuju se otopine pri raspršenom dnevnom svjetlu 5 minuta nakon priprema referentnih suspenzija, gledanjem okomito na crnu pozadinu. Svjetlosni uvjeti moraju biti takvi da se referentna suspenzija A može lako razlikovati od vode i da se referentna suspenzija B može lako razlikovati od referentne suspenzije A.

Zahtjev – Otopina S ne smije biti mutnija od referentne suspenzije B za čepove tipa I i od referentne suspenzije C za čepove tipa II. Otopina S se smatra bistrom ako je njezina jasnoća jednaka onoj u vodi ili ako njezina mutnoća nije izraženija od referentne suspenzije A za čepove tipa I, odnosno referentne suspenzije B za čepove tipa II (vidi Tablicu 3.3).

b. Instrumentalna usporedba

Izmjeri se zamućenost referentnih suspenzija u prikladnom kalibriranom turbidimetru. Također, to se ponovi za slijepu probu i otopinu S.

Referentne suspenzije A, B, C i D predstavljaju 3, 6, 18 i 30 jedinica nefelometrijske zamućenosti (NTU).

Zahtjev - otopina S ne smije biti mutnija od referentne suspenzije B (6 NTU) za čepove tipa I i ne smije biti mutnija od referentne suspenzije C (18 NTU) za čepove tipa II (vidi tablicu 3.3.).

Tablica 3.3. Zahtjevi zamućenja

| Zahtjevi | Vizualna usporedba | Instrumentalna usporedba |
|------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Čepovi tipa I. | manje mutna od suspenzije A | do 6 NTU |
| Čepovi tipa II. | manje mutna od suspenzije B | do 18 NTU |

B. Određivanje boje

Priprema odgovarajućih otopina

Standardna otopina za provjeru boje – otopina se priprema razrjeđivanjem 6,0 mL odgovarajućeg fluida O sa 94,0 mL razrijeđene klorovodične kiseline.

Postupak

Koriste se identične epruvete od bezbojnog, prozirnog, neutralnog stakla s unutarnjim promjerom od 15 do 25 mm. Prva epruveta napuni se otopinom S, a druga sa standardnom otopinom za provjeru boje, obje do oko 40 mm visine. Nakon punjenja obje epruve se stave na ravnu podlogu i tekućine se usporede na raspršenom dnevnom svjetlu, gledajući okomito na bijelu pozadinu.

Zahtjev - otopina S ne smije biti intenzivnije boje od standardne otopine za provjeru boje.

2. Kiselost ili alkaličnost

Priprema odgovarajućih otopina

Bromtimol plava otopina – otopi se 50 mg bromtimol plave u smjesi 4 mL 0,02 M natrij hidroksida i 20 mL alkohola (etanola) i razrijedi s vodom do 100 ml.

Postupak

U 20 ml otopine S dodaje se 0,1 ml bromtimol plave otopine. Ako je otopina žuta, titrira se s 0,01 M natrijevim hidroksidom sve dok se ne postigne plava krajnja točka. Ako je otopina plava, titrira se s 0,01 M klorovodičnom kiselinom dok se ne postigne žuta krajnja točka. Ako je otopina zelena onda je ona neutralna i nema titracije. Na isti način ispituje se i slijepa proba.

Zahtjev – ne smije biti potrebno više od 0,3 ml 0,01 M natrijevog hidroksida da se dobije plava boja, ne smije biti potrebno više od 0,8 ml 0,01 M klorovodične kiseline da se dobije žuta boja ili nije potrebna titracija.

3. Apsorbancija

Postupak

[NAPOMENA - ovaj test mora se izvršiti unutar 5 sati od pripreme otopine S.]

Otopina S filtrira se kroz filter koji ima veličine pora od 0,45 μm , odbacujući prvih nekoliko mL filtrata. Nakon toga se izmjeri apsorbancija filtrata na valnim duljinama između 220 i 360 nm, na UV-VIS spektrofotometru, u ćeliji od 1 cm koristeći slijepu probu kao referentni uzorak. Ako je prije mjerenja apsorbancije potrebno razrjeđivanje filtrata, isprave se rezultati ispitivanja s razrjeđenom otopinom.

Zahtjev - apsorbancija na tim valnim duljinama ne smije prelaziti 0,2 za čepove tipa I ili 4,0 za čepove tipa II.

4. Reducirajuće supstance

Postupak

[NAPOMENA - ovaj test mora se izvršiti unutar 4 sati od pripreme otopine S.]

U 20,0 ml otopine S doda se 1 ml razrijeđene sumporne kiseline i 20,0 ml 0,002 M kalijevog permanganata. Otopina se potom kuha 3 minute, hladi, te se u nju dodaje 1 g kalijevog jodida. Odmah nakon toga se titrira sa 0,01 M natrijeva tiosulfata, koristeći 0,25 ml škrobne otopine kao indikator. Na isti način titrira se i 20,0 ml slijepa probe i zabilježi se razlika u volumenu od 0,01 M natrijeva tiosulfata. Gleda se promjena boje iz ružičaste u bezbojnu.

Zahtjev - Razlika između volumena natrijeva tiosulfata kod titracije ne smije biti veća od 3,0 ml za čepove tipa I i ne smije biti veća od 7,0 ml za čepove tipa II.

5. Teški metali

Priprema odgovarajućih otopina

Otopina olovnog nitrata – otopi se 159,8 mg olovnog nitrata u 100 ml vode kojoj je dodan 1 ml dušične kiseline. Zatim se dobivena otopina razrijedi s vodom do 1000 ml.

Standardna otopina olova – na dan upotrebe razrijedi se 10,0 ml otopine olovnog nitrata s vodom do 100,0 ml. Svaki ml standardne olovne otopina sadrži ekvivalent od 10 µg olova.

Acetatni pufer, pH = 3,5 – otopi se 25,0 g amonijeva acetata u 25 ml vode i doda 38,0 ml 6 M klorovodične kiseline. Po potrebi se prilagodi s 6 M amonijevim hidroksidom ili 6 M klorovodičnom kiselinom do pH 3,5, zatim razrijedi s vodom do 100 ml i pomiješa.

Priprema standarda – u epruvetu od 50 ml otpipetira se 2 ml standardne otopine olova (20 µg Pb) i razrijedi se s vodom do 25 ml. Koristeći digitalni pH metar ili pH indikator papir regulira se otopina do pH između 3,0 i 4,0 1 M octenom kiselinom ili 6 M amonijevim hidroksidom, razrijedi s vodom do 40 ml i pomiješa.

Priprema testa – u epruvetu od 50 ml stavi se 25 ml otopine S. Koristeći digitalni pH metar ili pH indikator papir regulira se otopina do pH između 3,0 i 4,0 1 M octenom kiselinom ili 6 M amonijevim hidroksidom, razrijedi s vodom do 40 ml i pomiješa.

Priprema kontrole – u treću epruvetu od 50 mL stavi se 25 mL otopine S i u nju doda 2,0 mL standardne otopine olova. Koristeći digitalni pH metar ili pH indikator papir regulira se otopina do pH između 3,0 i 4,0 1 M octenom kiselinom ili 6 M amonijevim hidroksidom, razrijedi s vodom do 40 ml i pomiješa.

Postupak

Svakoj od tri epruvete: standarda, testa i kontrole doda se 2 ml pH 3,5 acetatnog pufera, zatim 1,2 ml tioacetamid-glicerina (ili 10 mL svježe pripremljenog vodikovog sulfida), razrijedi s vodom do 50 ml, pomiješa, ostavi stajati 2-5 minuta i gleda prema dolje preko bijele površine.

Zahtjev – boja otopine testa ne smije biti tamnija od otopine standarda, a boja otopine kontrole mora biti jednaka ili tamnija od otopine standarda; odnosno otopina S ne smije sadržavati više od 2 ppm teških metala.

6. Ekstrahirani cink

Priprema odgovarajućih otopina

Otopina testa – razrijedi se 10,0 mL otopine S na 100 mL s 0,1 M klorovodičnom kiselinom. Na isti način pripremi se i slijepa proba.

Standardna otopina cinka – otopi se cink-sulfat (10 ppm Zn) u 0,1 M klorovodičnoj kiselini.

Referentne otopine – pripreme se najmanje tri referentne otopine razrjeđivanjem standardne otopine cinka s 0,1 M klorovodičnom kiselinom.

Postupak

Upotrijebi se prikladni atomski apsorpcijski spektrofotometar opremljen cinkovom šupljom katodom i plamenom zrak-acetilen. Ispita se svaka referentna otopina na cinkovoj liniji emisije od 213,9 nm najmanje 3 puta i zabilježe se stalna očitavanja. Aparat se nakon svakog ispitivanja ispire otopinom za testiranje, kako bi se osiguralo da se očitavanje vraća na početnu praznu vrijednost. Pripremi se kalibracijska krivulju iz prosjeka očitavanja dobivenih rezultata za svaku referentnu otopinu i zapiše se apsorbancija otopine testa. Nakon toga odredi se cinkova koncentracija (ppm) otopine testa pomoću kalibracijske krivulje.

Zahtjev - otopina S može sadržavati najviše 5 ppm ekstrahiranog cinka.

7. Amonijak

Priprema odgovarajućih otopina

Alkalna otopina kalijevog tetrajodomerkurata – pripremi se 100 ml otopine koja sadrži 11 g kalijevog jodida i 15 g živinog jodida u vodi. Neposredno prije uporabe, pomiješa se određen volumen ove otopine s jednakim volumenom otopine natrijevog hidroksida (od 250 g/L).

Otopina testa – razrijedi se 5 mL otopine S s vodom do 14 mL. Ako je potrebno postići lužnatost otopine dodaje se 1 M natrijev hidroksid i razrijeđuje s vodom do 15 ml. Nakon toga se dodaje 0,3 ml alkalne otopine kalijevog tetrajodomerkurata i zatvori se posuda.

Standardna otopina amonijaka - otopi se amonij klorid u vodi (1 ppm NH_4). Pomiješa se 10 mL 1 ppm otopine amonijevog klorida s 5 mL vode i 0,3 mL alkalne otopine kalijevog tetrajodomerkurata i obavezno se zatvori posuda.

Postupak

Nakon 5 minuta, uspoređuju se boje napravljenih otopina. Žuta boja otopine testa ne smije biti tamnija od standardne otopine amonijaka.

Zahtjev – ne smije biti više od 2 ppm NH_4 u otopini S.

8. Isparljivi sulfidi

Priprema odgovarajućih otopina

Čepovi se stave, ako je potrebno i režu, u tikvicu od 100 ml tako da tvore površinu od 20 ± 2

cm². U tikvicu se zatim doda 50 ml 20 g/L otopine limunske kiseline.

Kontrolna otopina – otopi se 0,154 mg natrijevog sulfida u 50 mL 20 g/L otopine limunske kiseline.

Postupak

Stavi se komad papira koji je impregniran olovo-acetatom preko grla svake tikvice. Papir se drži na mjestu i postavlja se preko njega preokrenuta bocu za vaganje. Tikvice se zatim zagrijevaju zajedno s bocom za vaganje u autoklavu na $121 \pm 2^\circ\text{C}$ tijekom 30 minuta.

Zahtjev - crna mrlja na papiru koju proizvodi otopina s čepovima ne smije biti intenzivnija od one koju proizvede kontrolna otopina. [10]

3.5. ANALIZE FUNKCIONALNOSTI

[NAPOMENA – analize funkcionalnosti (probojnost, fragmentacija, sposobnost samozatvaranja) provode se na čepovima koji su namijenjeni za probijanje pomoću potkožne igle. Uzorci čepova su tretirani kao što je opisano za pripremu otopine S i osušeni na zraku. Ispitivanje sposobnosti samozatvaranja provodi se samo na čepovima spremnika s više doza. Za testove se koriste sterilne hipodermične igle za pojedinačno korištenje s vanjskim promjerom od 0,8 mm (nagib kuta $12 \pm 2^\circ$).]

9. Probojnost

Postupak

10 prikladnih bočica napuni se vodom do nazivnog volumena, pričvrste se čepovima koji se ispituju i osiguraju kapičicom. Koristeći hipodermičku iglu odgovarajućeg kuta nagiba, čepovi se probijaju okomito na površinu.

Zahtjev – sila za probijanje ne smije biti veća od 10 N za svaki čep koji se ispituje, određena s točnošću od $\pm 0,25$ N.

10. Fragmentacija

Čepovi za tekuće farmaceutske proizvode – napune se 12 čistih bočica s vodom do 4 ml manje od nominalnog volumena. Pričvrste se čepovima za ispitivanje, osiguraju kapičicom i ostave 16 sati.

Čepovi za suhe farmaceutske proizvode - prikladni čepovi ispituju se pričvršćeni na 12 čistih bočica, osiguranih s kapicom.

Postupak

Koristeći hipodermičku iglu postavljenu na čistu štrcaljku, ubrizgava se u svaku bočicu 1 ml vode, uz uklanjanje 1 ml zraka. Ovaj postupak ponavlja se četiri puta u svakoj od 12 bočica i pri tom se mora paziti da se svaki put čep probija na drugom mjestu. Za svaki čep koristi se nova igla, provjeravajući da nije negdje isprekidana. Nakon toga filtrira se ukupni volumen tekućine u svim bočicama kroz jedan filter s nominalnom veličinom pora ne većom od 0,5 µm. Prebroje se gumeni fragmenti zaostali na površini filtra.

Zahtjev – ne smije biti vidljivo više od 5 gumenih fragmenata na filtru. Ovo ograničenje temelji se na pretpostavci da su fragmenti gume s promjerom > 50 µm vidljivi golim okom. U slučaju sumnje u vidljivost zaostalih čestica na filtru, one se mikroskopski pregledavaju kako bi se potvrdila njihova priroda i veličina.

11. Sposobnost samozatvaranja

Postupak

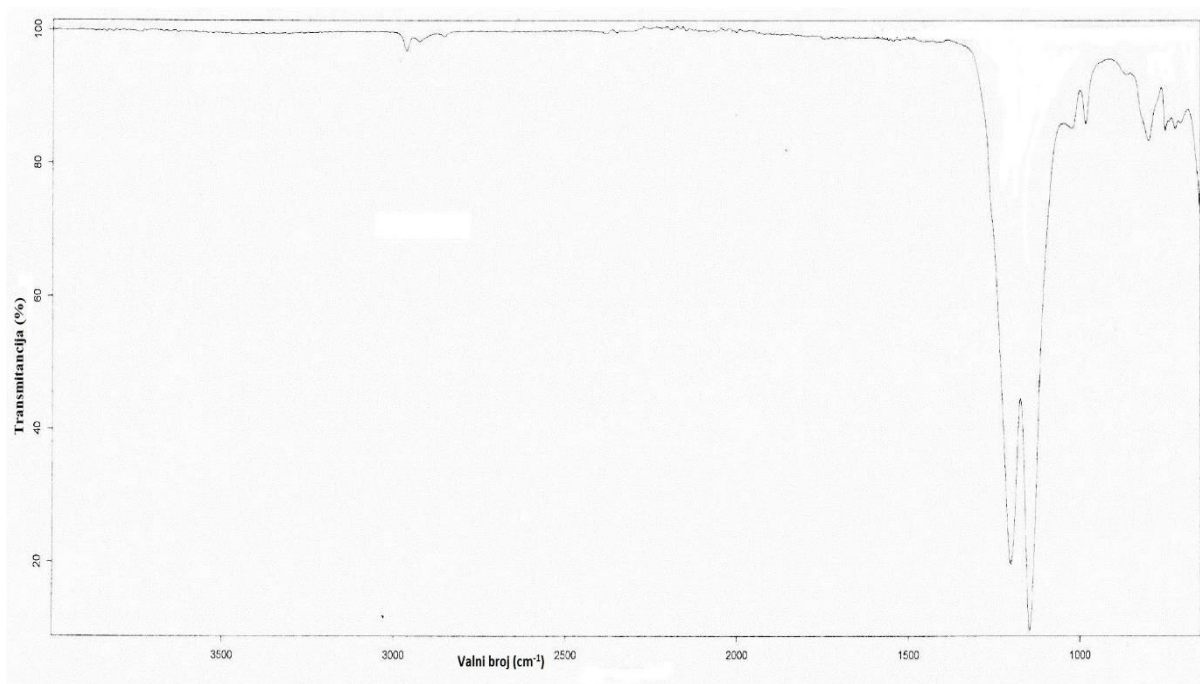
10 prikladnih bočica napune se s vodom do nazivnog volumena i pričvrste čepovima koji se ispituju, te osiguraju kapicom. Koristeći novu hipodermalnu iglu, svaki čep probije se 10 puta na drugom mjestu. Sve bočice urone se u otopinu od 0,1% (1 g po litri) metilen plave i smanji se vanjski tlak na 27 kPa tijekom 10 minuta. Bočice se nakon toga vrate na atmosferski tlak i ostavite uronjene još 30 minuta. Zatim se ispere vanjska strana bočica.

Zahtjev - Nijedna bočica ne smije sadržavati trag plave otopine. [10]

4. REZULTATI

Tablica 4.1. Rezultati IR identifikacije, fizikalno-kemijskih analiza i analiza funkcionalnosti za čep 1. West Pharmaceutical Packaging Services, Inc., 13 mm

| ANALIZA | ZAHTJEV | REZULTAT |
|---------------------------|--|----------|
| IR IDENTIFIKACIJA | snimljeni spektri moraju odgovarati tipičnom spektru uzorka koji je vezan za pojedinu metodu | odgovara |
| Bistrina | Otopina S ne smije biti mutnija od referentne suspenzije B za čepove tipa I i od referentne suspenzije C za čepove tipa II. Otopina S se smatra bistrom ako je njezina jasnoća jednaka onoj u vodi ili ako njezina mutnoća nije izraženija od referentne suspenzije A za čepove tipa I, odnosno referentne suspenzije B za čepove tipa II | odgovara |
| Boja | otopina S ne smije biti intenzivnije boje od standardne otopine za provjeru boje | odgovara |
| KISELOST ILI ALKALIČNOST | nije potrebna titracija | odgovara |
| APSORBANCIJA (220-360 nm) | apsorbancija na tim valnim duljinama ne smije prelaziti 0,2 | 0,1 |
| REDUCIRAJUĆE SUPSTANCE | Razlika između volumena natrijeva tiosulfata kod titracije ne smije biti veća od 3,0 ml za čepove tipa I i ne smije biti veća od 7,0 ml za čepove tipa II | 1,7 |
| TEŠKI METALI | boja otopine testa ne smije biti tamnija od otopine standarda, a boja otopine kontrole mora biti jednaka ili tamnija od otopine standarda; odnosno otopina S ne smije sadržavati više od 2 ppm teških metala | < 2 ppm |
| ESTRAHIRANI CINK | otopina S može sadržavati najviše 5 ppm ekstrahiranog cinka | < 1 ppm |
| AMONIJAK | ne smije biti više od 2 ppm NH ₄ u otopini S | < 2 ppm |
| ISPARLJIVI SULFIDI | crna mrlja na papiru koju proizvodi otopina s čepovima ne smije biti intenzivnija od one koju proizvede kontrolna otopina | odgovara |
| PROBOJNOST | sila za probijanje ne smije biti veća od 10 N za svaki čep koji se ispituje, određena s točnošću od ± 0,25 N | odgovara |
| FRAGMENTACIJA | ne smije biti vidljivo više od 5 gumenih fragmenata na filtru. Ovo ograničenje temelji se na pretpostavci da su fragmenti gume s promjerom > 50 µm vidljivi golim okom. U slučaju sumnje u vidljivost zaostalih čestica na filtru, one se mikroskopski pregledavaju kako bi se potvrdila njihova priroda i veličina. | 1 |
| SAMOZATVARANJE | Nijedna bočica ne smije sadržavati trag plave otopine | odgovara |

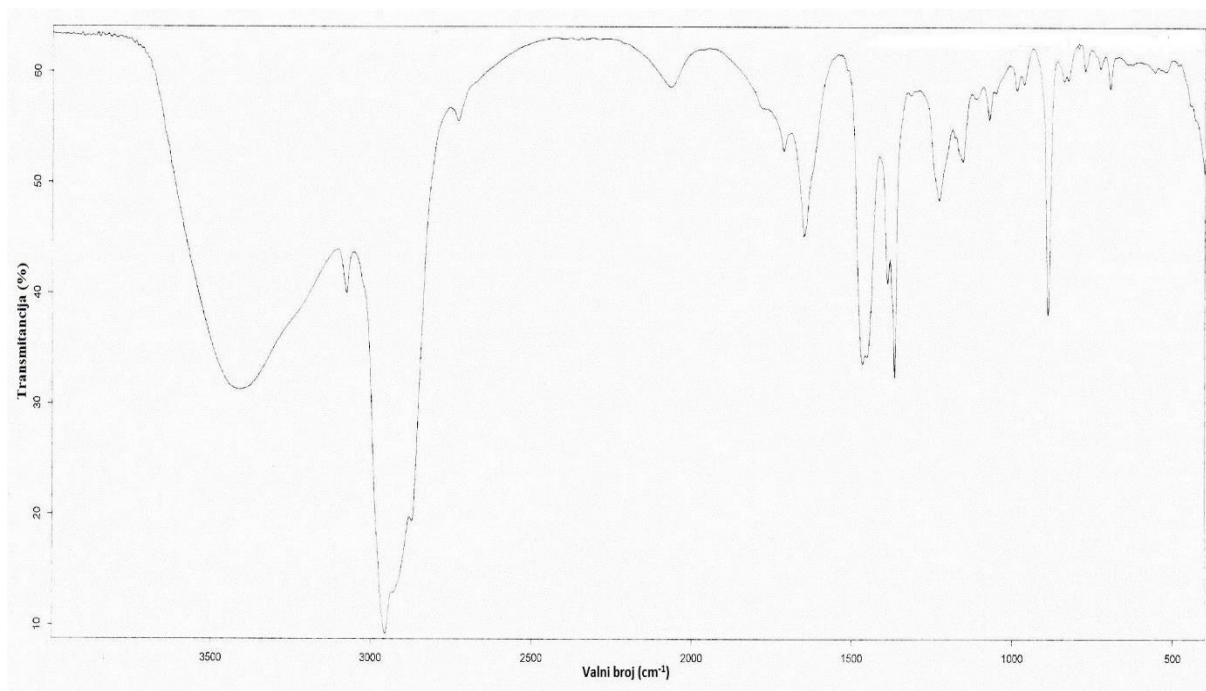


Slika 4.1. Rezultati FTIR analize uzorka za čep 1. West Pharmaceutical Packaging Services, Inc., 13 mm

Tablica 4.2. Rezultati IR identifikacije, fizikalno-kemijskih analiza i analiza funkcionalnosti za čep 1. West Pharmaceutical Packaging Services, Inc., 13 mm

| ANALIZA | ZAHTJEV | REZULTAT |
|---------------------------|--|----------|
| IR IDENTIFIKACIJA | snimljeni spektri moraju odgovarati tipičnom spektru uzorka koji je vezan za pojedinu metodu | odgovara |
| Boja | otopina S ne smije biti intenzivnije boje od standardne otopine za provjeru boje | odgovara |
| KISELOST ILI ALKALIČNOST | nije potrebna titracija | odgovara |
| APSORBANCIJA (220-360 nm) | apsorbancija na tim valnim duljinama ne smije prelaziti 0,2 | 0,1 |
| REDUCIRAJUĆE SUPSTANCE | Razlika između volumena natrijeva tiosulfata kod titracije ne smije biti veća od 3,0 ml za čepove tipa I i ne smije biti veća od 7,0 ml za čepove tipa II | 1,5 |
| TEŠKI METALI | boja otopine testa ne smije biti tamnija od otopine standarda, a boja otopine kontrole mora biti jednaka ili tamnija od otopine standarda; odnosno otopina S ne smije sadržavati više od 2 ppm teških metala | < 2 ppm |
| ESTRAHIRANI CINK | otopina S može sadržavati najviše 5 ppm ekstrahiranog cinka | < 1 ppm |
| AMONIЈAK | ne smije biti više od 2 ppm NH ₄ u otopini S | < 2 ppm |
| ISPARLJIVI SULFIDI | crna mrlja na papiru koju proizvodi otopina s čepovima ne smije biti intenzivnija od one koju proizvede kontrolna otopina | odgovara |
| PROBOJNOST | sila za probijanje ne smije biti veća od 10 N za svaki čep koji se ispituje, određena s točnošću od ± 0,25 N | odgovara |

| | | |
|-----------------------|--|----------|
| FRAGMENTACIJA | ne smije biti vidljivo više od 5 gumenih fragmenata na filtru. Ovo ograničenje temelji se na pretpostavci da su fragmenti gume s promjerom > 50 µm vidljivi golim okom. U slučaju sumnje u vidljivost zaostalih čestica na filtru, one se mikroskopski pregledavaju kako bi se potvrdila njihova priroda i veličina. | 1 |
| SAMOZATVARANJE | Nijedna bočica ne smije sadržavati trag plave otopine | odgovara |

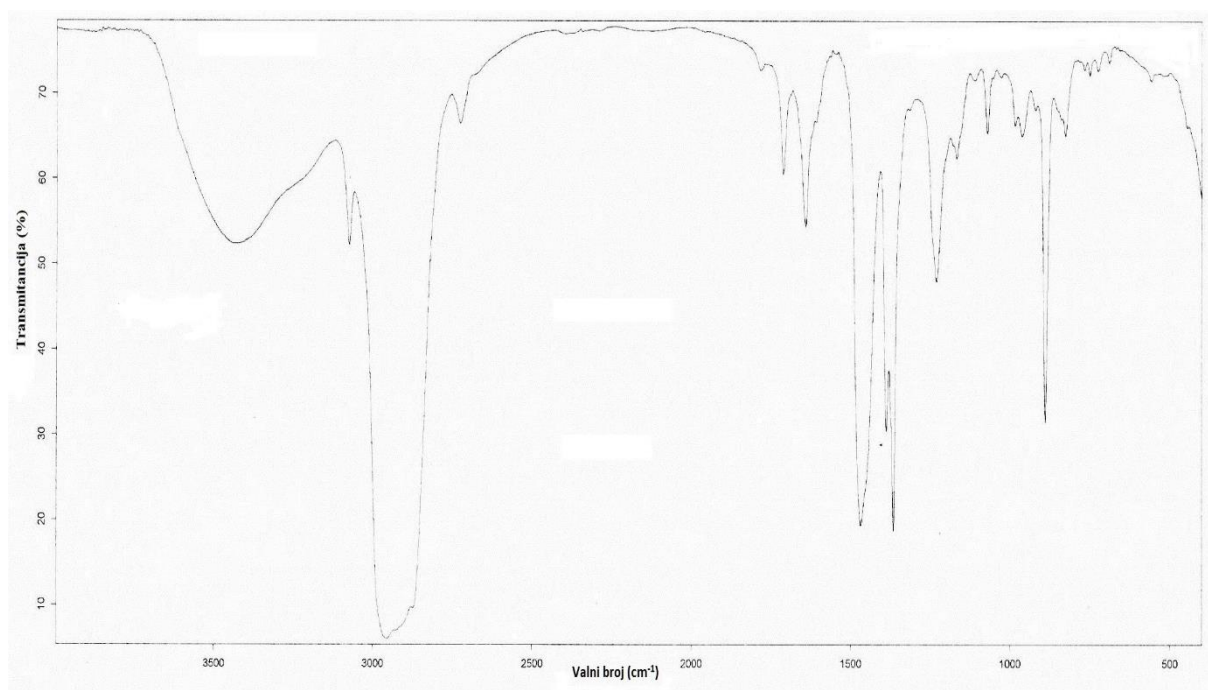


Slika 4.2. Rezultati FTIR analize uzorka za čep 2. West Pharmaceutical Packaging Services, Inc., 20 mm

Tablica 4.3. Rezultati fizikalno-kemijskih analiza i analiza funkcionalnosti za čep 3., Datwyler Pharma Packaging, 20mm

| ANALIZA | ZAHTJEV | REZULTAT |
|---------------------------------|--|-----------------|
| IR IDENTIFIKACIJA | snimljeni spektri moraju odgovarati tipičnom spektru uzorka koji je vezan za pojedinu metodu | odgovara |
| Bistrina | Otopina S ne smije biti mutnija od referentne suspenzije B za čepove tipa I i od referentne suspenzije C za čepove tipa II. Otopina S se smatra bistrom ako je njezina jasnoća jednaka onoj u vodi ili ako njezina mutnoća nije izraženija od referentne suspenzije A za čepove tipa I, odnosno referentne suspenzije B za čepove tipa II | odgovara |
| Boja | otopina S ne smije biti intenzivnije boje od standardne otopine za provjeru boje | odgovara |
| KISELOST ILI ALKALIČNOST | nije potrebna titracija | odgovara |

| | | |
|---------------------------|--|----------|
| APSORBANCIJA (220-360 nm) | apsorbancija na tim valnim duljinama ne smije 4,0 | 0,1 |
| REDUCIRAJUĆE SUPSTANCE | Razlika između volumena natrijeva tiosulfata kod titracije ne smije biti veća od 3,0 ml za čepove tipa I i ne smije biti veća od 7,0 ml za čepove tipa II | 1,8 |
| TEŠKI METALI | boja otopine testa ne smije biti tamnija od otopine standarda, a boja otopine kontrole mora biti jednaka ili tamnija od otopine standarda; odnosno otopina S ne smije sadržavati više od 2 ppm teških metala | < 2 ppm |
| ESTRAHIRANI CINK | otopina S može sadržavati najviše 5 ppm ekstrahiranog cinka | < 1 ppm |
| AMONIЈAK | ne smije biti više od 2 ppm NH ₄ u otopini S | < 2 ppm |
| ISPARLJIVI SULFIDI | crna mrlja na papiru koju proizvodi otopina s čepovima ne smije biti intenzivnija od one koju proizvede kontrolna otopina | odgovara |
| PROBOJNOST | sila za probijanje ne smije biti veća od 10 N za svaki čep koji se ispituje, određena s točnošću od ± 0,25 N | odgovara |
| FRAGMENTACIЈA | ne smije biti vidljivo više od 5 gumenih fragmenata na filtru. Ovo ograničenje temelji se na pretpostavci da su fragmenti gume s promjerom > 50 µm vidljivi golim okom. U slučaju sumnje u vidljivost zaostalih čestica na filtru, one se mikroskopski pregledavaju kako bi se potvrdila njihova priroda i veličina. | 1 |
| SAMOZATVARANJE | Nijedna bočica ne smije sadržavati trag plave otopine | odgovara |



Slika 4.3. Rezultati FTIR analize uzorka za čep 3. Datwyler Pharma Packaging, 20 mm

5. RASPRAVA

Transmitancijski minimumi snimljenog FTIR spektra ispitivanog uzorka čepa 1 odgovara prema položaju i relativnom intenzitetu pripadajućem FTIR spektru tipičnog uzorka istovjetno pripremljenog kao i ispitivani uzorak prema metodi 1. Transmitancijski minimumi snimljenih FTIR spektrova ispitivanih uzoraka čepova 2 i 3 odgovaraju prema položaju i relativnom intenzitetu pripadajućem FTIR spektru tipičnog uzorka istovjetno pripremljenog kao i ispitivani uzorak prema metodi 2. Spektri su proglašeni kao odgovarajući.

Fizikalno-kemijske analize na gumenim čepovima provode se radi provjere tvari koje se mogu otpuštati iz njihove formulacije u parentalni lijek.

Velika zamućenost je pokazatelj visokog potencijala tih tvari. Komponente gumenih čepova koje uzrokuju zamućenje su derivati masnih kiselina, ostaci sredstava za stvrdnjavanje, oligomeri iz elastomera i sl. Određivanje zamućenosti provelo se vizualnom usporedbom. Otopina S čepova 1 i 2 nije bila mutnija od referentne suspenzije B i otopina S čepa 3 nije bila mutnija od referentne suspenzije C. Sve tri otopine S bile su bistre, odnosno nisu bile mutnije od vode.

Otopine S od sva tri čepa nisu pokazivale intenzivniju boju od standardne otopine za provjeru boje. Dakle, u njima nije bilo tvari koje se otpuštaju iz gumene formulacije i uzrokuju promjenu boje.

Jedna od karakteristika tvari koje se otpuštaju iz gumene formulacije je promjena kiselosti ili alkaličnosti otopine. Kod te analize nije bila potrebna titracija s NaOH i HCl jer su otopine S u kombinaciji s bromtimol plavom koja je služila za provjeru kiselosti/alkaličnosti poprimile zelenu boju što je značilo da su one neutralne.

Nezasićeni ili aromatski spojevi tvari koje se otpuštaju iz gumene formulacije mogu se odrediti UV-VIS spektrofotometrom na valnim duljinama između 220 i 360 nm uz slijepu probu kao referentni uzorak. Rezultati apsorbancije za sva tri čepa bili su 0,1 što je bilo u granicama zahtjeva iz farmakopeje pa su prihvaćeni kao odgovarajući. Takvi spojevi mogu protjecati iz mnogih sirovina i dodataka kao što su antioksidansi, konzervansi i sredstva za stvrdnjavanje.

Reducirajuće supstance potječu od elastomera, aktivatora, konzervansa, antioksidansa i dr. Razlika između volumena natrijeva tiosulfata kod titracije pripremljene otopine i volumena natrijeva tiosulfata kod titracije slijepa probe za čep 1 bila je 1,7 ml, za čep 2 1,5 ml i za čep 3 1,8 ml. Pratila se promjena boje otopine iz ružičaste u bistru. Sva tri volumena odgovaraju zahtjevu farmakopeje.

Teški metali, ekstrahirani cink i amonijak spadaju u limit testove i rezultati njihovih ispitivanja izražavaju se kao manje (<) vrijednosti od dopuštenih vrijednosti teških metala, cinka i amonijaka izraženih u ppm-ima u standardnoj odnosno referentnoj otopini.

Kod analize teških metala u otopinu testa, standarda i kontrole uz acetatni pufer dodan je vodikov sulfid. Otopina testa kod sva tri čepa nije bila tamnija od otopine standarda, a otopina kontrole je bila tamnija od otopine standarda. Udio teških metala je manji od 2 ppm.

Ekstrahirani cink ispitivao se u atomskom apsorpcijskom spektrofotometru. Rezultati su kod svih čepova bili manji od 1 ppm cinka što odgovara prema zahtjevu farmakopeje koja dopušta 5 ppm ekstrahiranog cinka.

Amonijak je specifičan test za formulacije koje sadrže dušik. Amonijevi ioni mogu se generirati tijekom procesa stvrdnjavanja. Žute boje otopine testa za sva tri čepa nisu bile tamnije od standardne otopine amonijaka odnosno nema više od 2 ppm amonijaka u otopini.

Analiza isparljivih sulfida primjenjuje se za one gumene čepove koje u svojoj formulaciji sadrže sumpor. Sumpor se često koristi kod sredstava za stvrdnjavanje. Crna mrlja na papiru koju proizvodi otopina s čepovima nije bila intenzivnija od one koju proizvodi kontrolna otopina.

Kod analize probojnosti sile probijanja iglom nisu bile veće od 10 N. Broj vidljivih fragmenata kod fragmentacije bio je 1 za sve čepove. Kod analize sposobnosti samozatvaranja nijedna bočica nije sadržavala tragove plave boje.

Čep 1 i 2 spadaju u čepove tipa 1, za vodene pripravke, a čep 3 spada u čepove tipa II, čep za nevodne pripravke.

6. ZAKLJUČAK

Sterilni dozirni oblici i proizvodi jasno postavljaju dodatne izazove na farmaceutski proizvod u cjelini u smislu korištenih materijala i procesa odnosno postupaka koji se odnose na punjenje i pakiranje. Također, ti proizvodi uključuju najveću razinu rizika za korisnika (pacijenta) jer njihova primjena uključuje izravno ubrizgavanje u organizam zaobilazeći time prirodnu obranu tijela. Zbog tog povećanog rizika za pacijenta, farmaceutska proizvodnja izložena je većem stupnju zahtjeva „odgovornosti za proizvod“.

Primarni sustav ambalaže koji čini odgovarajući spremnik i čep bitan je dio konačne prezentacije farmaceutskog proizvoda. Gumeni čep definira zatvaranje, zaštitu i funkcionalnost spremnika i osigurava sigurnost i kvalitetu lijeka tijekom cijelog roka trajanja proizvoda.

Ispitivanje integriteta odnosa između spremnika i čepa primilo je značajnu pozornost te je sastavni dio regulatorne dokumentacije inspekcija dobre proizvođačke prakse (GMP) sterilne proizvodnje. Ovim radom pokazala sam važnost ulazne kontrole, kompleksnost analitičkih postupaka i farmakopejskih zahtjeva koje mora zadovoljiti primarna ambalaža, u ovom slučaju gumeni čep, da bi se osiguralo da je proizvod u završnoj ambalaži prikladan za korištenje.

Kao što vidimo iz rezultata i rasprave, gumeni čepovi na kojima sam radila analize zadovoljili su sve zahtjeve koje su propisane farmakopejama. Oni su provjereni od strane dobavljača i farmaceutske industrije kako bi se izbjegle bilo kakve opasnosti prilikom njihova korištenja.

7. POPIS SIMBOLA

Popis simbola:

Π – osmotski tlak, Pa

ρ – gustoća, kg m⁻³

A – apsorbancija, bezdimenzijska veličina

I_0 – intenzitet upadnog zračenja, Js⁻¹m⁻²sr⁻¹Hz⁻¹

I – intenzitet propuštenog zračenja, Js⁻¹m⁻²sr⁻¹Hz⁻¹

ε – molarna apsorbivnost, L mol⁻¹ cm⁻¹

c – koncentracija, mol L⁻¹

Popis kratica:

FTIR – Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom signala

ATR – atenuirana ukupna refleksija

GMP – Dobra proizvođačka praksa (*eng. Good manufacturing practice*)

OTC – bezreceptni lijekovi (*eng. Over the counter*)

PE – polietilen

PVC – polivinilklorid

PE – polipropilen

EVA – etilen-vinil acetat

PC – polikarbonat

EPDM – etilenpropilenski kaučuk

TSP – trinatrijev fosfat

ETFE - etilen tetrafluoretilen

PTFE - politetrafluoretilen

8. LITERATURA

1. <http://www.enciklopedija.hr> (pristup 16.5.2018.)
2. Akers M.J., Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality (2010)
3. Dean A., Evans E. R., Hall I. H., Pharmaceutical Packaging Technology (2000)
4. Kunica, Z.: Predavanja iz kolegija „Automatizacija pakiranja“, Zagreb (2016/2017)
5. Rujnić-Sokele, M.: Predavanja iz kolegija „Proizvodnja plastične ambalaže“, Zagreb (2013/2014)
6. [http://4my3232.blogspot.hr/Packaging of pharmaceutical dosage forms](http://4my3232.blogspot.hr/Packaging%20of%20pharmaceutical%20dosage%20forms) (pristup 20.5.2018)
7. <http://www.resinex.hr/industrije/medicinska-i-farmaceutska-industrija.html> (pristup 20.5.2018.)
8. Sharma B, Tyagi S. Simplification of Metal Ion Analysis in Fresh Water Samples by Atomic Absorption Spectroscopy for Laboratory Students, Journal of Laboratory Chemical Education (2013) 54-58
9. <http://www.biopharminternational.com> (pristup 16.5.2018.)
10. <http://www.uspbpep.com/> (pristup 20.5.2018.)
11. <https://narodne-novine.nn.hr> (pristup 20.5.2018.)
12. <http://neuron.mefst.hr> (pristup 20.5.2018.)
13. Sakač N., Matešić-Puač, Praktikum analitičke kemije, Osijek (2015)
14. Nema S, Washkuhn R, Brendel RJ, Excipients and their use in injectable products, PDA J Pharm Sci Technol 51 (1997) 166–171
15. Lesikografski zavod Miroslav Krleža. Tehnička enciklopedija. 1-13 sv. Čakovec: Tiskara Zrinski (1963-1997)
16. Skoog, West, Holler; Osnove analitičke kemije 1, Zagreb: Školska knjiga (1999)
17. P. Novak, T. Jednačak. Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama 1 Varaždin: TIVA Tiskara Varaždin (2013)
18. Gunzler, H., Gremlich, H.U., Uvod u infracrvenu spektroskopiju, Školska knjiga, Zagreb (2006) 53-59
19. Powell MF, Nguyen T, Baloian L. Compendium of excipients for parenteral formulations. PDA J Parenter Sci Technol 52 (1998) 238–311
20. Strickley R.G., Parenteral formulations of small molecules therapeutics marketed in the United States, Part I. PDA J Parenter Sci Technol 53 (1999) 324–349

21. Yalkowsky S.H., Krzyzaniak J.F., Ward G.H., Formulation-related problems associated with intravenous drug delivery. *J Pharm Sci* 87 (1998) 787–796
22. Mottu F., Laurent A., Rufenacht D.A., et al. Organic solvents for pharmaceutical parenterals and embolic liquids: A review of toxicity data, *PDA J Pharm Sci Technol* 54 (2000) 456–469
23. Akers M.J., Excipient-drug interactions in parenteral formulations. *J Pharm Sci* 91 (2002) 2283–2300
24. Zhao L., Li P., Yalkowsky S.H., Solubilization of fluasterone. *J Pharm Sci* 88(1999) 967
25. Marić Marsenić, J., Musulin, N., Medek, G.: *Osobine uputa farmaceutskih proizvoda za USA tržište*, Zagreb (2011)
26. Casola A.R., FDA's guidelines for pharmaceutical packaging, *Pharmaceutical Engineering* 9 (1989) 15–19
27. Choppen D.F., Packaging and labelling for patient and site compliance, *Clinical Research and Regulatory Affairs* 11 (1994) 61–65
28. Jenkins WA, Osborn KR. *Packaging drugs and pharmaceuticals*. Buffalo, NY, Technomic (1993)
29. Leonard E.A., *Packaging: specifications, purchasing, and quality control*, 4th ed. New York, NY, Dekker (1996)
30. Lockhart H., Paine F.A., *Packaging of pharmaceuticals and healthcare products*, 1st ed. Glasgow, Blackie Academic & Professional (1996)
31. Reinhardt P.A., Gordon J.G., *Infectious and medical waste management*. Chelsea, MI, Lewis Publishers (1991)
32. Ross CF. *Packaging of pharmaceuticals*. Melton Mowbray, Institute of Packaging (1975)

9. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Željka Kašaj

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Obrazovanje:

2016. - upisala Diplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb;
smjer: Kemijske tehnologije i proizvodi

2009. - 2016. - završila Preddiplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i
tehnologije, Zagreb; smjer: Kemijsko inženjerstvo

2009. - završila III. Gimnaziju, Zagreb