

Čestična onečišćenja u parenteralnim lijekovima

Marelja Živković, Ivana

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:624140>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Marelja Živković
ČESTIČNA ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA
Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 08.03.2024. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. dr. sc. Marjana Dürriegl, znanstvena suradnica
Pliva Hrvatska, d.o.o.

Rad ima 86 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i bezuvjetnoj podršci.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno prikazati vrste i izvore čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima, njihove moguće kliničke učinke te postupke kontrole i prevencije u farmaceutskoj industriji. Razumijevanjem zdravstvenih rizika nastoji se poboljšati proizvodne procese, sigurnost pacijenata te smanjiti broj povlačenja proizvoda s tržišta.

MATERIJALI I METODE

Istraživanje u okviru ovog specijalističkog rada uključuje detaljan pregled dostupnih stručnih članaka i regulatornih zahtjeva o problematici čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima. Također su korišteni i podaci službenih internet stranica relevantnih za temu rada.

Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (Pubmed, ScienceDirect, Scopus) uključivale su sljedeće pojmove: *particulate matter, particulates, visible particles, subvisible particles, visual inspection, particles in parenterals, 100% visual inspection.*

REZULTATI

Glavni uzroci povlačenja parenteralnih lijekova s tržišta posljednjih deset godina su bili nedostatak osiguranja sterilnosti te prisutnost čestičnih onečišćenja.

Unatoč primjeni procijenjenih 15 milijardi doza parenteralnih lijekova svake godine, nisu pronađena izvješća o štetnim događajima povezanim s ubrizgavanjem pojedinačnih vidljivih čestičnih onečišćenja. Nema dovoljno dokaza da intravenozna primjena inertnih vidljivih čestičnih onečišćenja čestična onečišćenja uzrokuje štetu pacijentima, a malo je vjerojatno da će intramuskularne i supkutane injekcije sa sterilnim inertnim čestičnim onečišćenjima uzrokovati značajne ozljede pacijenta. Općenito, rizik je veći za bolesnike s postojećim oštećenjima organa zbog problema s krvožilnim sustavom, imunološki kompromitirane bolesnike ili novorođenčad i dojenčad.

Kliničko oštećenje može izazvati primjena velikog volumena čestičnih onečišćenja tijekom vremena (npr. pacijenti na intenzivnoj njezi), korištenje totalne parenteralne prehrane i primjena velike količine čestičnih onečišćenja male veličine.

Vizualni pregled je probabilistički proces i specifična vjerojatnost detekcije vidljivih čestičnih onečišćenja će varirati ovisno o razlikama u formulaciji proizvoda, karakteristikama samih čestica i dizajnu spremnika.

ZAKLJUČAK

Predviđanje kliničkog ishoda primjene čestičnih onečišćenja može biti izazovno jer na kliničke manifestacije nuspojave može utjecati više čimbenika kao što su: put primjene, karakteristike pacijenata, svojstva samih čestica te učestalost i trajanje primjene lijeka.

Budući da postoje ograničeni izravni dokazi o riziku za pacijente za sterilna, inertna čestična onečišćenja, nulta tolerancija čestičnih onečišćenja ne bi trebala biti uvjet, već bi se trebala smatrati ciljem u proizvodnji parenteralnih lijekova.

Nijedan postupak pregleda, manualni ili automatizirani, ne može jamčiti potpuno uklanjanje svih čestičnih onečišćenja i zato se očekuje kontinuirana primjena koncepta životnog ciklusa čestičnih onečišćenja usmjerenog na prevenciju, kontrolu i poboljšanje procesa proizvodnje.

SUMMARY

OBJECTIVES

The aim of this thesis is to present an overview of the types and sources of particles that contaminate parenteral drugs, their possible clinical effects and the procedures for control and prevention of particles in the pharmaceutical industry. By understanding health risks, efforts are made to improve production processes, patient safety, and reduce the number of product recalls from the market.

MATERIAL AND METHODS

The research within this thesis includes a detailed review of the available articles and regulatory requirements on the issue of particles in parenteral drugs. Data from official websites relevant to the topic of the thesis were also used.

Keywords for the database search (Pubmed, ScienceDirect, Scopus) included the following terms: *particulate matter, particulates, visible particles, subvisible particles, visual inspection, particles in parenterals, 100% visual inspection.*

RESULTS

The main reasons for the recall of parenteral preparations from the market in the last ten years were the lack of sterility assurance and the presence of particles.

Despite the administration of an estimated 15 billion doses of injectable drugs each year, no reports of adverse events associated with the injection of single visible particle have been found. There is insufficient evidence that intravenous administration of inert visible particles causes harm to patients, and intramuscular and subcutaneous injections of sterile inert particles are unlikely to cause significant patient injury. In general, the risk is higher for patients with end-organ disease, immunocompromised patients, or newborns and infants.

Clinical impairment can be caused by the administration of large volumes of particles over time (e.g. intensive care patients), the use of total parenteral nutrition, and administration of large amounts of small-sized particles.

Visual inspection is a probabilistic process and the specific probability of detecting visible particles will vary depending on differences in product formulation, particle characteristics and container design.

CONCLUSION

Predicting the clinical outcome of particle contamination can be challenging because the clinical manifestations of side effects can be influenced by several factors such as: route of administration, patient characteristics, properties of the particles themselves, frequency and duration of drug administration.

Since there is limited direct evidence of risk to patients from sterile, inert particles, zero particle tolerance should not be a requirement, but should be considered a goal in parenteral drug production. No inspection process, manual or automated, can guarantee the complete removal of all particles, and therefore the continuous application of the particle life cycle concept aimed at prevention, control and improvement of the production process is expected.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	4
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	5
3.1. PREGLED POVLAČENJA PARENTERALNIH LIJEKOVA S TRŽIŠTA	5
3.1.1. Glavni uzroci povlačenja parenteralnih lijekova.....	5
3.1.2. Pregled povlačenja parenteralnih lijekova s tržišta zbog prisutnosti čestičnih onečišćenja	8
3.1.3. Posljedice prisutnosti čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima na proizvođače lijekova	12
3.1.4. Mjere za poboljšanje kvalitete proizvoda.....	13
3.2. VRSTE I IZVORI ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA.....	15
3.2.1. Ekstrinzična čestična onečišćenja	17
3.2.2. Intrinzična čestična onečišćenja	18
3.2.3. Inherentna čestična onečišćenja	18
3.3. KLINIČKI UČINCI ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA	20
3.3.1. Put primjene	21
3.3.1.1. Intravenozna primjena.....	22
3.3.1.2. Intramuskularna i supkutana primjena.....	23
3.3.1.3. Ostali putevi primjene.....	24
3.3.2. Veličina i oblik čestičnih onečišćenja	24
3.3.3. Broj čestičnih onečišćenja	26
3.3.4. Sastav čestičnih onečišćenja.....	28
3.3.5. Karakteristike pacijenata	31
3.3.6. Procjena rizika.....	32
3.3.7. Kategorizacija kliničkog rizika	35
3.4. REGULATORNI ZAHTJEVI ZA KONTROLU VIDLJIVIH I SUBVIDLJIVIH ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA	36
3.4.1. Povijesni razvoj regulatornih zahtjeva	36
3.4.2. Regulatorni zahtjevi i metode pregleda za subvidljiva čestična onečišćenja.....	38
3.4.2.1. Metoda 1 - test broja čestica pomoću zatamnjenja svjetla.....	39
3.4.2.2. Metoda 2 - mikroskopsko brojanje čestica	40
3.4.2.3. Pregled subvidljivih čestičnih onečišćenja u injekcijama i infuzijama	41

3.4.2.4.	Pregled subvidljivih čestica u terapijskim proteinskim injekcijama.....	41
3.4.2.5.	Pregled subvidljivih čestičnih onečišćenja u oftalmološkim otopinama	42
3.4.3.	Regulatorni zahtjevi i metode pregleda vidljivih čestičnih onečišćenja	43
3.5.	ANALIZA ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA.....	46
3.5.1.	Priprema uzorka	47
3.5.2.	Metode analize čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima	48
3.6.	KONCEPT ŽIVOTNOG CIKLUSA ZA ČESTIČNA ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA	53
3.6.1.	Prevenција čestičnih onečišćenja u fazi dizajna i razvoja proizvoda.....	54
3.6.1.1.	Prevenција intrinzičnih čestičnih onečišćenja	55
3.6.1.2.	Ispitivanje stabilnosti proizvoda tijekom razvoja formulacije.....	56
3.6.1.3.	Karakterizacija inherentnih vidljivih čestičnih onečišćenja.....	56
3.6.2.	Prevenција čestičnih onečišćenja u rutinskoj proizvodnji	58
3.6.2.1.	Kontrola aktivnih farmaceutskih sastojaka i ostalih sirovina	58
3.6.2.2.	Uklanjanje čestičnih onečišćenja pranjem komponenti	58
3.6.2.3.	Rukovanje proizvodnom opremom.....	59
3.6.3.	Razvoj procesa vizualne inspekcije.....	61
3.6.4.	100% vizualni pregled.....	63
3.6.5.	Uzorkovanje i testiranje	64
3.6.6.	Zaustavljane procesa, istraga i poboljšanje procesa.....	66
4.	RASPRAVA	68
5.	ZAKLJUČAK	75
6.	LITERATURA	77

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Parenteralna primjena lijekova ima niz prednosti, poput brzog početka djelovanja i preciznog doziranja. Lijekovi protiv bolova i hitni slučajevi gdje je brzi početak djelovanja lijeka neophodan za preživljavanje pacijenta, primjeri su situacija u kojima parenteralni lijekovi imaju ključnu prednost u odnosu na oralne i ostale načine primjene. Prikladni su za pacijente koji su kritično bolesni, bez svijesti ili ne mogu gutati. Parenteralni lijekovi mogu se formulirati na različite načine, npr. kao otopine, suspenzije, emulzije ili liofilizirani prašci, što omogućuje fleksibilnost u njihovom razvoju i proizvodnji.

Iako parenteralna primjena lijekova ima brojne prednosti, postoje i određeni nedostaci. Tijekom proizvodnje, rukovanja i primjene moraju se koristiti aseptičke tehnike kako bi se smanjio rizik od kontaminacije, zbog čega su često skuplji od oralnih lijekova. Zbog brzog početka djelovanja lijekova i posljedično nemogućnosti poništavanja učinka, izrazito je bitna točnost primjenjene doze. Mora ih davati zdravstveni djelatnik ili educirani njegovatelj, što ih čini manje praktičnima od oralnih lijekova koji se mogu samostalno primijeniti, a način primjene putem injekcija može biti bolan i uzrokovati nelagodu.

Parenteralni lijekovi, koji se daju putem injekcije ili infuzije izravno u krvotok, zaobilaze prirodne obrambene mehanizme tijela kao što su probavni sustav i dišni trakt. To znači da svaka kontaminacija prisutna u proizvodu, mikrobiološka, kemijska ili čestična onečišćenja, može izravno ući u krvotok i predstavljati rizik za sigurnost pacijenta.

Čestična onečišćenja u parenteralnim lijekovima mogu uzrokovati štetne događaje čije kliničke manifestacije mogu značajno varirati. Kao rezultat toga, njihov utjecaj na zdravlje pacijenata je teško procijeniti.

Otežavajuća okolnost su i etički razlozi koji ograničavaju mogućnost provođenja izravnih studija na ljudima, što zahtijeva oslanjanje na *in vitro* studije, studije na životinjama, izvještaje o ljudskim slučajevima i male opservacijske studije. Iako ove metode mogu pružiti vrijedne uvide, one ne mogu u potpunosti obuhvatiti složenost ljudskog odgovora.

Zbog toga je između 2009. i 2019. prisutnost vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima bila drugi vodeći uzrok povlačenja parenteralnih proizvoda s tržišta SAD-a, odmah nakon povlačenja zbog nedostataka vezanih uz sterilnost proizvoda (1).

Osim na pacijente, prisutnost čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima ima značajne posljedice i za proizvođače lijekova primarno zbog povlačenja serija proizvoda s tržišta. U ekstremnim slučajevima, povlačenja farmaceutskih proizvoda mogu utjecati na dostupnost lijekova.

Učestala povlačenja serija s tržišta zbog vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima naglašavaju važnost strogih mjera kontrole kvalitete i pridržavanja pravila trenutne Dobre proizvođačke prakse (cGMP-eng. *current Good Manufacturing Practice*). Kako bi se osigurala sigurnost, učinkovitost i kvaliteta parenteralnih lijekova, provodi se testiranje i provjera svakog koraka u procesu proizvodnje, da bi konačni proizvod zadovoljavao regulatorne zahtjeve i bio siguran za korištenje.

Tehnološke sposobnosti otkrivanja i kontrole čestičnih onečišćenja te znanstvene spoznaje o potencijalnim rizicima za sigurnost pacijenta su se poboljšale tijekom vremena, što je dovelo do uspostavljanja strožih smjernica i propisa u farmaceutskoj industriji. Svaka jedinica parenteralnog lijeka mora se pregledati ručnim, poluautomatskim ili automatskim vizualnim pregledom na prisutnost vidljivih čestičnih onečišćenja. Dobivene informacije kroz proces inspekcije se zatim ocjenjuju i koriste kako bi se spriječila buduća odstupanja. Osim vidljivih, i subvidljiva čestična onečišćenja mogu predstavljati značajne rizike za pacijente,

zbog čega su postavljeni standardi koji ograničavaju njihovu dopuštenu količinu i veličinu u parenteralnim lijekovima.

Nakon detekcije čestičnih onečišćenja u proizvodu, prepoznavanje temeljnog uzroka kontaminacije ključno je za otklanjanje problema i prevenciju budućih incidenata. U otkrivanju uzroka kontaminacije pomaže analiza pronađenih čestičnih onečišćenja koja uključuje niz testova i tehnika za njihovu identifikaciju, kvantificiranje i karakterizaciju. Ako čestična onečišćenja primijećena u proizvodu lijeka nisu tipične za tu formulaciju ili su neočekivana, to izaziva zabrinutost u vezi procesa proizvodnje ili kvalitete sirovina.

Usprkos poduzetim mjerama i tehnološkom napretku, čestična onečišćenja i dalje predstavljaju stalan izazov u farmaceutskoj industriji. Povremeno pojavljivanje vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima ne može se u potpunosti izbjeći zbog trenutnih mogućnosti proizvodnih procesa i probabilističke prirode detekcije čestičnih onečišćenja tijekom vizualnog pregleda. Vjerojatnost detekcije vidljivih čestičnih onečišćenja varira ovisno o razlikama u formulaciji proizvoda, karakteristikama čestica i dizajnu spremnika.

Prevenција čestičnih onečišćenja je od iznimne važnosti i nastoji se postići pristupom koji obuhvaća cijeli životni vijek proizvoda, od dizajna i razvoja do nadzora nakon stavljanja na tržište. Cilj ovakvog pristupa je osigurati da se parenteralni lijekovi dosljedno proizvode s prihvatljivim razinama čestičnih onečišćenja te da se svaki potencijalni problem za sigurnost pacijenata prepoznaje i rješava.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Prisutnost čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima predstavlja značajan problem u farmaceutskoj industriji i često dovodi do povlačenja proizvoda s tržišta. Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno prikazati vrste i izvore čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima te njihove moguće kliničke učinke. Također se navode važeći propisi farmaceutske regulative i mjere koje se provode u fazama razvoja i proizvodnje s ciljem njihove prevencije i kontrole.

Razumijevanjem zdravstvenih rizika nastoji se poboljšati procese u farmaceutskoj industriji koji podržavaju isporuku visokokvalitetnih parenteralnih lijekova, sigurnost pacijenata te smanjiti broj povlačenja proizvoda s tržišta.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. PREGLED POVLAČENJA PARENTERALNIH LIJEKOVA S TRŽIŠTA

Europska, Japanska i Američka farmakopeja dijele sljedeću usklađenu definiciju čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima:

Čestice u injekcijama i parenteralnim infuzijama sastoje se od stranih pokretnih neotopljenih čestica, osim mjehurića plina, nenamjerno prisutnih u otopinama (2).

Usklađivanje ove definicije u različitim farmakopejama odražava globalne napore u standardiziranju kriterija kontrole kvalitete i osiguranja sigurnosti parenteralnih lijekova. To omogućuje farmaceutskim proizvođačima da se pridržavaju dosljednih smjernica pri testiranju i kontroli razine čestičnih onečišćenja u svojim proizvodima, bez obzira na regiju u kojoj se prodaju ili distribuiraju. Iako farmaceutska industrija kontinuirano nastoji poboljšati kvalitetu i sigurnost parenteralnih proizvoda, potpuno uklanjanje čestičnih onečišćenja i dalje ostaje izazov.

3.1.1. Glavni uzroci povlačenja parenteralnih lijekova

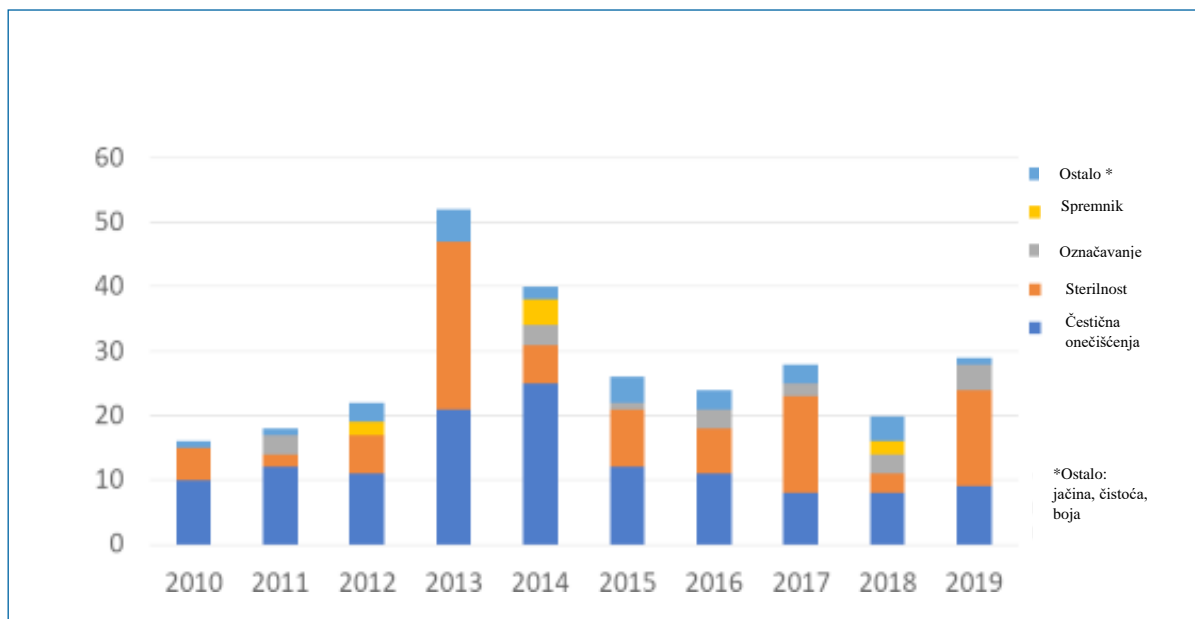
Do povlačenja parenteralnih lijekova može doći iz više razloga koji mogu ugroziti kvalitetu, sigurnost ili učinkovitost lijekova. Neki od glavnih uzroka povlačenja serija proizvoda s tržišta su:

- **Kontaminacija:** jedan od najkritičnijih razloga za povlačenje je prisutnost mikrobioloških ili kemijskih kontaminanata u parenteralnom lijeku što može dovesti do ozbiljnih infekcija ili nuspojava kod pacijenata.
- **Pitanje sterilnosti:** parenteralni lijekovi moraju biti sterilni kako bi se izbjegao rizik od infekcija tijekom primjene. Povlačenja se mogu dogoditi kada postoji zabrinutost zbog ugrožene sterilnosti tijekom proizvodnje, pakiranja ili distribucije.

- **Pogreške u označavanju:** netočno ili pogrešno označavanje može dovesti do pogrešaka u primjeni i potencijalne štete za pacijente. U to spadaju netočne upute za doziranje, netočna jačina ili pogrešno otisnute oznake.
- **Čestična onečišćenja:** prisutnost stranih čestica, poput krhotina stakla, gume ili drugih kontaminanata, u parenteralnim lijekovima može uzrokovati fizičku ozljedu ili okluziju krvnih žila, što dovodi do ozbiljnih zdravstvenih rizika.
- **Problemi sa stabilnošću:** neki parenteralni lijekovi mogu se s vremenom razgraditi ili stvarati štetne nusprodukte. Ako je stabilnost proizvoda ugrožena, to može dovesti njegove do smanjene učinkovitosti ili sigurnosti.
- **Problemi s kontrolom kvalitete:** do opoziva može doći ako proces proizvodnje nije ispravno kontroliran, što dovodi do varijacija u kvaliteti proizvoda ili odstupanja od utvrđenih standarda.
- **Nuspojave:** u nekim slučajevima mogu se prijaviti neočekivane ili teške nuspojave kod pacijenata nakon što su primili parenteralni lijek, što navodi na povlačenje lijeka kako bi se istražio uzrok i spriječile daljnje posljedice.
- **Neispunjavanje regulatornih standarda:** Neusklađenost s regulatornim zahtjevima, kao što je Dobra proizvođačka praksa (GMP), može rezultirati povlačenjem proizvoda.
- **Nedostaci pakiranja:** Problemi s pakiranjem parenteralnih lijekova, kao što su curenje ili oštećene bočice, mogu dovesti do kontaminacije ili degradacije proizvoda.

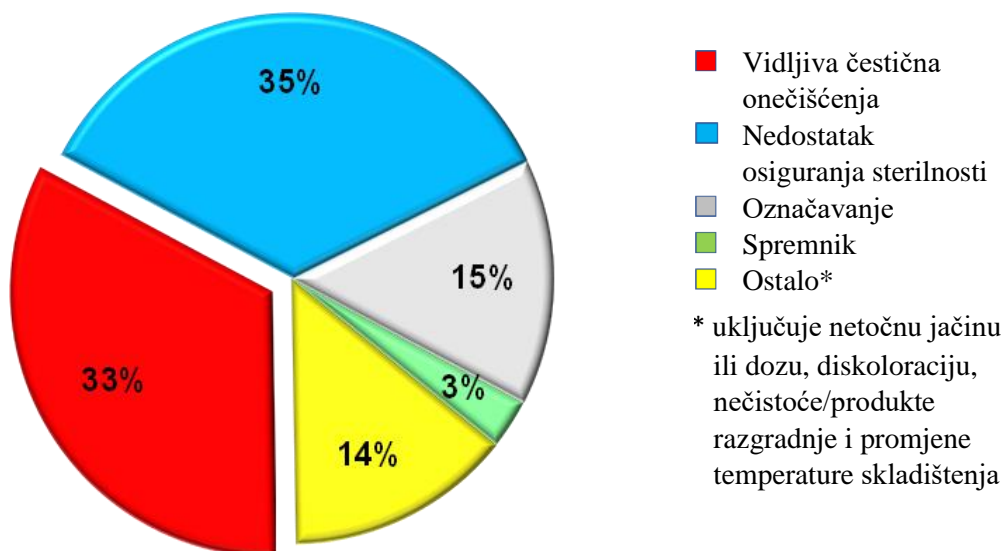
Za farmaceutske tvrtke ključno je da imaju snažne mjere kontrole kvalitete, redovito testiranje i sveobuhvatne sigurnosne protokole kako bi se smanjio rizik od povlačenja i osigurala sigurnost i učinkovitost parenteralnih lijekova. Regulatorne agencije poput američke Agencije za hranu i lijekove (FDA eng. *Food and Drug Administration*)) i Europske agencije za lijekove (EMA eng. *European Medicines Agency*) igraju značajnu ulogu u praćenju i reagiranju na takve probleme i mogu naložiti povlačenje proizvoda kada je to potrebno.

Pregled povlačenja u posljednjih deset godina odražava trenutno stanje u proizvodnji parenteralnih lijekova. Slika 1 prikazuje informacije za proizvode koje regulira FDA za period od 2010. do 2019. godine. Glavni uzroci povlačenja serija u navedenom periodu su bili nedostatak osiguranja sterilnosti te prisutnost čestičnih onečišćenja (2).



Slika 1. Obavijesti FDA o povlačenju proizvoda za injekcije, godine 2010.-2019. preuzeto iz (2)

Iako se opaža pad broja povlačenja serija zbog čestičnih onečišćenja nakon 2014. godine, između 2017. i 2021. prisutnost vidljivih čestičnih onečišćenja je i dalje, uz nedostatak osiguranja sterilnosti, jedan od dva vodeća uzroka povlačenja proizvoda, što se može vidjeti na slici 2. Ostali uzroci povlačenja serija s tržišta uključuju neodgovarajuće označavanje, probleme sa spremnikom, netočnu jačinu ili dozu, diskoloraciju, nečistoće/produkte razgradnje i promjene temperature skladištenja.



Slika 2. Obavijesti FDA o povlačenju sterilnih injekcijskih lijekova u periodu 2017.-2021. preuzeto iz (4)

3.1.2. Pregled povlačenja parenteralnih lijekova s tržišta zbog prisutnosti čestičnih onečišćenja

Godine 2007. Europska agencija za lijekove provela je analizu nedostataka u kvaliteti proizvoda prijavljenih 2005. u Europskoj uniji. Rezultati ove analize otkrili su da je 6% prijavljenih nedostataka kvalitete proizvoda pripisano čestičnim onečišćenjima (2).

U razdoblju od 2008. do 2012. značajan udio parenteralnih lijekova, oko 22%, povučen je s tržišta zbog problema s čestičnim onečišćenjima kako bi se osigurala sigurnost pacijenata i kvaliteta proizvoda (5). Europska agencija za lijekove kategorizirala je povlačenje proizvoda zbog čestičnih onečišćenja kao povlačenja klase 2 ili klase 3 (2).

Povlačenja proizvoda klase 2 pokreću se zbog nedostataka koji mogu uzrokovati bolest ili neodgovarajuće liječenje pacijenata. To znači da prisutnost čestičnih onečišćenja u ovim proizvodima ima potencijal izazvati štetne zdravstvene učinke ili predstavlja rizik za dobrobit pacijenata. Stoga se takvi nedostaci smatraju ozbiljnima i zahtijevaju hitne mjere kako bi se spriječile posljedice.

Povlačenja proizvoda klase 3 pokreću se zbog nedostataka koji ne predstavljaju značajan rizik za zdravlje, ali se povlačenja provode iz drugih razloga, kao što je npr. neispravno pakiranje. Iako je rizik za zdravlje niži u usporedbi s opozivima klase 2, ti su opozivi još uvijek ključni za osiguranje ukupne kvalitete i pouzdanosti farmaceutskog proizvoda.

Između siječnja 2013. i lipnja 2014. Regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode Ujedinjenog Kraljevstva (MHRA eng. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) izdala je ukupno četrdeset i dva upozorenja vezana uz probleme s kvalitetom farmaceutskih proizvoda. Među tim upozorenjima, jedanaest se odnosi na probleme s čestičnim onečišćenjima. Upozorenja izdana zbog čestičnih onečišćenja tijekom tog razdoblja klasificirana su kao klasa 2, što ukazuje da bi identificirani nedostaci potencijalno mogli prouzročiti bolest ili dovesti do neprikladnog liječenja. Upozorenja povezana s čestičnim onečišćenjima prijavljena 2014. uključivala su različite vrste čestica pronađenih u farmaceutskim proizvodima: metalne čestice, bijele čestice, čestice vlakana i stakla te silikonske fragmente (2).

Iako je prisutnost stranih čestičnih onečišćenja, osobito staklenih, nepoželjna, staklo je i dalje tradicionalno najčešće korišten materijal za primarno pakiranje parenteralnih proizvoda (6).

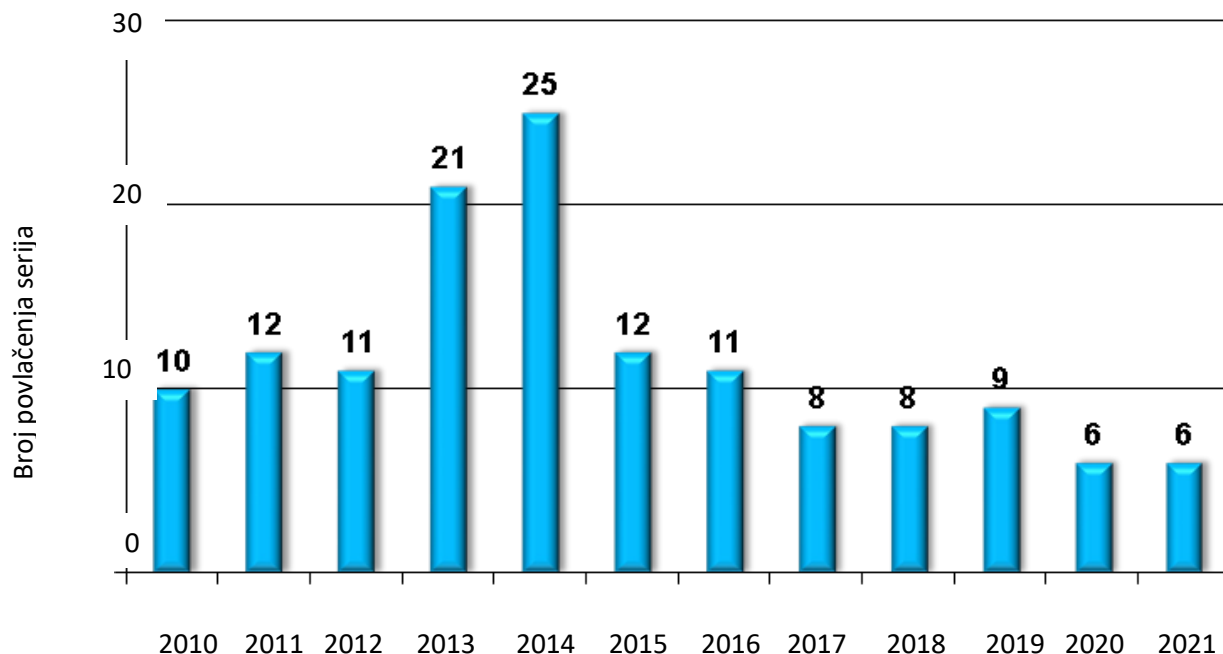
Potencijalni problem pri upotrebi staklenih spremnika je delaminacija stakla, zbog čega je nekoliko farmaceutskih proizvođača proteklih godina povuklo svoje lijekove. U tablici 1 su navedeni neki primjeri povlačenja lijeka pod kontrolom FDA zbog delaminacije tijekom perioda od 2018. do 2021. godine (7).

Tablica 1. Primjeri FDA povlačenja lijekova zbog delaminacije stakla u periodu 2018.-2021. godine, preuzeto iz (7)

Naziv proizvoda	Naziv tvrtke	Razlog za povlačenje
Piperacillin i Tazobactam for Injection, USP 3.375 g	AuroMedics Pharma LLC	čestice, identificirane kao staklo i čestice silikonskog materijala
Vecuronium Bromide for Injection, 20 mg, Vecuronium Bromide for Injection, 10 mg	Sun Pharmaceutical Industries, Inc.	čestice identificirane kao staklo
Piperacillin and Tazobactam for injection, USP 3.375 g	AuroMedics Pharma LLC	čestice, identificirane kao staklo i čestice silikonskog materijala
Fluorouracil Injection	Fresenius Kabi	potencijal za čestice stakla
Mycophenolate Mofetil for injection	Par Pharmaceutical, Inc	stakleni fragmenti nakon rekonstitucije
Sodium Bicarbonate Injection USP, 50 mEq/50 mL (1 mEq/mL),	Hospira, Inc., a Pfizer company	prisutnost čestica potvrđenih kao staklo.
Labetalol Hydrochloride Injection, USP	Hospira, Inc., a Pfizer company	zbog mogućeg pucanja stakla na rubu površina bočica
Ampicillin and Sulbactam for Injection USP	AuroMedics Pharma LLC	utvrđeno je da proizvod sadrži staklo
Hydromorphone HCL Injection, USP	Hospira, Inc.	zbog mogućnosti praznog ili napuknutog stakla bočice
Daptomycin for injection 500mg	Merck	proizvod sadrži čestice identificirane kao staklo
R.E.C.K. (Ropivacaine, Epinephrine, Clonidine, Ketorolac) 50 ml in Sodium Chloride-60 ml BD syringe	QuVa Pharma, Inc.	prisutnost čestica identificiranih kao staklo
Ketorolac Tromethamine Injection, USP, 30 mg/mL, and Ketorolac Tromethamine Injection, USP, 60 mg/2 mL	Fresenius Kabi USA, LLC	prisutnost čestica identificiranih kao staklo

Zaključno, Slika 3 pokazuje značajno povećanje opozvanih proizvoda zbog problema povezanih s čestičnim onečišćenjima tijekom 2013., s vrhuncem u 2014. Primarni razlog za

ovaj porast bila je povećana pojava staklenih i metalnih čestica pronađenih u farmaceutskim proizvodima.



Slika 3. Serije povučene s tržišta zbog vidljivih čestičnih onečišćenja u periodu od 2010.-2021.godine, preuzeto iz (4).

Dodatno, nedostatak jasnih i specifičnih zahtjeva u globalnim farmakopejama omogućio je više varijacija u tumačenju, što je dovelo do povećanog broja prijavljenih nedostataka povezanih s čestičnim onečišćenjima. Zbog toga su se regulatorne agencije i proizvođači lijekova suočili s izazovima u osiguravanju dosljednih standarda kvalitete.

Nakon službene objave USP <790> Vidljive čestice u injekcijama 2014., došlo je do primjetnog pada broja povlačenja proizvoda zbog problema povezanih s čestičnim onečišćenjima jer je USP <790> dao jasnije i specifičnije smjernice za njihovu kontrolu i testiranje. Međutim, unatoč smanjenju broja povlačenja nakon 2014. godine, značajan udio serija se i dalje povlači s tržišta zbog čestičnih onečišćenja. Ova statistika ne uključuje serije

odbijene dok su još pod kontrolom proizvođača, što ukazuje čestična onečišćenja i dalje ostaju značajan problem u farmaceutskoj proizvodnji (2) .

Stoga su stalni napori ključni za održavanje i poboljšanje mjera kontrole kvalitete, proizvodnih procesa i poštivanja regulatornih standarda kako bi se smanjio broj povlačenja proizvoda povezanih s čestičnim onečišćenjima i zaštitila sigurnost pacijenata.

3.1.3. Posljedice prisutnosti čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima na proizvođače lijekova

Prisutnost čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima može imati značajne posljedice za proizvođače lijekova jer često dovode do povlačenja proizvoda. Opozivi mogu biti skupi i dugotrajni, uključujući pronalaženje i zamjenu proizvoda, istraživanje temeljnog uzroka i provedbu korektivnih radnji za sprječavanje budućih pojava. Nakon incidenta, proizvođači lijekova mogu se suočiti s pojačanim nadzorom od strane regulatornih agencija kako bi se osiguralo da su korektivne mjere učinkovito provedene. Kontaminirane serije farmaceutskih proizvoda potrebno je odbaciti ili uništiti, što dovodi do gubitka vremena, truda, materijala i resursa uloženi u njihovu proizvodnju. Anketa iz 2015. koju je provela organizacija PDA (eng. *Parenteral Drug Association*) među proizvođačima teško preglednih parenteralnih proizvoda otkrila je sljedeće (8):

- 43% ispitanika ponovno je pregledalo između jedne i pet serija proizvoda u prethodnoj godini zbog čestičnih onečišćenja, a 18% ih je ponovno pregledalo više od 10 serija u prethodnoj godini.
- 50% ispitanika je odbilo serije zbog čestičnih onečišćenja u prethodnoj godini; 32% imalo je jednu do tri serije odbijene, a preostali postotak je imao odbijeno više od tri serije
- 26% ispitanika izjavilo je da je primilo opažanja regulatornih tijela u vezi s kontrolom čestičnih onečišćenja

- 9% ispitanika izjavilo je da je povuklo jednu ili više serija gotovog proizvoda zbog čestičnih onečišćenja u prošloj godini

Kontaminirani parenteralni lijekovi mogu naškoditi pacijentima, što dovodi do potencijalnih pravnih tužbi protiv proizvođača. Tužbe i pravne nagodbe mogu biti skupe i naštetiti ugledu tvrtke. Potrošači mogu izgubiti povjerenje u brand, što dovodi do pada tržišnog udjela i buduće prodaje. U nekim su slučajevima povlačenja dovela do nestašice kritičnih lijekova, dovodeći pacijente u opasnost. Ovo je problem za cijelu industriju i nije ograničen na jednu tvrtku, globalnu regiju ili format lijeka (9).

3.1.4. Mjere za poboljšanje kvalitete proizvoda

Danas je cilj proizvođača, regulatornih tijela i organizacija koje postavljaju standarde nastavak smanjenja rizika od posljedica izazvanih čestičnim onečišćenjima, posebno kod visokorizičnih pacijenata. Pritom se nastoji izbjeći nepotrebno poskupljenje proizvodnog procesa proizvodnje uz ostvarenje minimalnih sigurnosnih poboljšanja. Zbog toga je u rujnu 2016. PDA organizirao sastanak između dobavljača staklenih i elastomernih komponenti i farmaceutskih proizvođača kako bi se definirale zajedničke aktivnosti s ciljem dodatnog smanjenja broja povlačenja proizvoda s tržišta (9).

Za postizanje ovog cilja, osnovana je radna skupina stručnjaka iz industrije, a projekt je nazvan *Achieving "Zero" Defects for Visible Particles in Injectables*. Nula je namjerno stavljena pod navodnike, priznajući da niti jedan proizvod ili materijal nije apsolutno bez čestičnih onečišćenja. Radna skupina će se usredotočiti na vidljiva čestična onečišćenja u: materijalima i komponentama spremnim za punjenje (eng. RTF *ready to fill*), spremnim za upotrebu (eng. RTU *ready to use*) i spremnim za sterilizaciju (eng. RTS *ready to sterilize*); staklenim spremnicima; komponentama od elastomera i sekundarnom pakiranju povezanim s pakirnim komponentama kao što su vrećice (9).

Implementacija robusnih i dobro kontroliranih proizvodnih procesa ključna je za sprječavanje čestičnih onečišćenja. Proizvođači bi trebali provesti sveobuhvatne procjene rizika i identificirati kritične kontrolne točke kako bi smanjili rizik od stvaranja ili unošenja čestičnih onečišćenja tijekom proizvodnje. Redoviti pregled proizvodnih praksi, procjena rizika i praćenje najnovijih smjernica i regulatornih očekivanja mogu pomoći u smanjenju pojave problema povezanih s čestičnim onečišćenjima i poboljšanju ukupne kvalitete proizvoda u farmaceutskoj industriji.

3.2. VRSTE I IZVORI ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA

U kontekstu parenteralnih lijekova, čestična onečišćenja se mogu kategorizirati u tri vrste na temelju njihova podrijetla i prisutnosti u formulaciji:

- **Ekstrinzična:** definirana kao ona koje nisu dio formulacije, pakiranja ili proizvodnog procesa, već su neočekivana i strana
- **Intrinzična:** definirana kao one koje nastaju iz izvora povezanih s formulacijom, spremnikom ili proizvodnim procesom
- **Inherentna:** definirane kao materijali koji se očekuju od formulacije lijeka i stoga predstavljaju prihvaćenu karakteristiku proizvoda (2)

Postoji pet općih izvora čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima:

- **okolina:** čestična onečišćenja iz okoliša mogu pronaći svoj put u parenteralne lijekove tijekom različitih faza proizvodnje, rukovanja i pakiranja. Primjeri su prašina, vlakna i drugi kontaminanti prisutni u zraku ili na površinama unutar proizvodnog pogona.
- **pakirni materijali** kao što su bočice, ampule, čepovi i brtve mogu biti izvor čestičnih onečišćenja.
- **komponente otopine i formulacije:** čestična onečišćenja mogu potjecati iz same formulacije lijeka, uključujući aktivni farmaceutski sastojak (API eng. *Active Pharmaceutical Ingredient*) i pomoćne tvari korištene u pripremi. Neadekvatna topljivost određenih komponenti ili loša kompatibilnost između različitih sastojaka može dovesti do stvaranja čestičnih onečišćenja.
- **interakcije spremnika i proizvoda:** interakcije između lijeka i spremnika mogu dovesti do stvaranja čestičnih onečišćenja. Na primjer razgradnja materijala za pakiranje može proizvesti čestična onečišćenja koja u početku nisu bile prisutne u formulaciji.
- **čestična onečišćenja nastala tijekom procesa:** određeni procesi proizvodnje mogu unijeti čestična onečišćenja u parenteralni lijek. Na primjer, tijekom postupaka

sterilizacije ili drugih proizvodnih koraka, čestična onečišćenja se mogu stvoriti zbog interakcije između različitih komponenti ili kao rezultat promjena u fizičkim ili kemijskim uvjetima.

Pravilan razvoj proizvoda i odgovarajući dizajn procesa proizvodnje i pakiranja može uspješno isključiti čestična onečišćenja koje potječu iz četiri od pet navedenih kategorija. Međutim, čestična onečišćenja koja potječu iz okoliša mogu se isključiti korištenjem visoko kontroliranih područja doziranja (9). Popis potencijalnih čestičnih onečišćenja, njihovi izvori i intrinzična/ekstrinzična priroda predstavljena je u tablici 2.

Tablica 2. Vrste i izvori čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima, preuzeto iz (9).

Izvor	Materijal	Intrinzične /Ekstrinzične
Okolina (uključujući osoblje)	Prašina Vlakna Biološki - dijelovi insekata, mikroorganizmi, pelud Vlakna antropogenog podrijetla Dlaka Koža Krhotine boje/premaza Hrđa Metal (koji nije u kontaktu s proizvodom) Minerali Polimeri (nepoznatog izvora) Staklo (npr. preneseno s komponenti) Strani materijal (npr. prenesen iz gumenog čepa)	Ekstrinzične
Pakirni materijal	Guma Staklo Polimeri Silikon	Intrinzične
Komponente otopina i formulacije	Precipitati Oligomeri Produkti degradacije Aglomerati Neotopljeni materijal	Intrinzične
Interakcije proizvoda i ambalaže	Staklene lamele Silicijev dioksid Guma Plastika	Intrinzične
Čestična onečišćenja generirana tijekom procesa	Metal (npr. nehrđajući čelik iz procesne opreme) Vlakna iz filtera i potrošnih materijala Staklo (od loma)	Intrinzične

3.2.1. Ekstrinzična čestična onečišćenja

Ekstrinzična čestična onečišćenja u parenteralnim lijekovima mogu potjecati iz različitih izvora, uključujući:

- Biološke izvore: mogu uključivati vlakna, dijelove insekata, pelud, biljne tvari ili druge organske materijale koji mogu doći u proizvod iz okoliša.
- Procesne i konstrukcijske materijale: čestice celuloze, vlakana, minerala, stakla, plastike, gume, metala, boja ili drugih materijala korištenih u procesu proizvodnje i pakiranja koji mogu kontaminirati lijek.
- Osoblje: čestice osoblja, poput epitelnih stanica, dlake i vlakana odjeće, također se mogu unijeti u parenteralni lijek tijekom rukovanja i proizvodnje (75).

Određene vrste čestičnih onečišćenja, poput stakla i metala, mogu se smatrati ekstrinzičnim ili intrinzičnim, ovisno o tome kada ulaze u proizvodni proces i kako se unose u proizvod. Čestice stakla, na primjer, mogu ući u proces proizvodnje izvana zbog loše opranih ulaznih boca (ekstrinzične). S druge strane, one također mogu potjecati iz unutrašnjosti spremnika kroz degradativne promjene tijekom skladištenja proizvoda ili od loma stakla povezanog s procesom doziranja (intrinzične). Slično tome, metalne čestice mogu dolaziti iz različitih izvora, npr. građevinski materijali u proizvodnom okruženju (ekstrinzične) ili oprema za miješanje koja se koristi u procesu proizvodnje (intrinzične) (9).

Kada se otkriju ekstrinzična čestična onečišćenja u spremniku parenteralnog lijeka, to se općenito smatra jednokratnom pojavom, a zahvaćeni spremnik treba baciti (11). Poduzimaju se odgovarajuće istrage i korektivne radnje kako bi se identificirao i eliminirao njihov izvor i spriječilo njihovo ponovno pojavljivanje u sljedećim serijama.

3.2.2. Intrinzična čestična onečišćenja

Da bi se čestična onečišćenja smatrala intrinzičnim, moraju biti od poznatih materijala u kontaktu s proizvodom, a takvi materijali su odabrani jer su inertni i ne reagiraju na proizvod lijeka (2). Takva čestična onečišćenja i dalje predstavljaju rizik, ali općenito dolaze iz sterilnih ili dezinficiranih materijala i više se zna o njihovim interakcijama kada su u kontaktu s proizvodom (11).

Prisutnost intrinzičnih čestičnih onečišćenja i njihova povezanost s proizvodnim procesom i pakiranjem može ukazivati na sustavne probleme unutar proizvodnog postupka. Trebale bi postojati odgovarajuće mjere za njihovu kontrolu kako bi se identificirali i ublažili potencijalni problemi tijekom cijelog životnog ciklusa proizvoda. Primjeri intrinzičnih čestičnih onečišćenja uključuju staklo, nehrđajući čelik, gumu od čepova i brtve (2).

Intrinzična čestična onečišćenja također mogu nastati iz promjena u proizvodu tijekom vremena. Ova čestična onečišćenja povezana sa stabilnošću proizvoda nastaju zbog interakcije sa spremnikom i zatvaračem, promjena u formulaciji lijeka (netopivi produkti razgradnje) ili temperaturne osjetljivosti tijekom vremena. Pitanja stabilnosti povezana s intrinzičnim čestičnim onečišćenjima treba temeljito procijeniti i riješiti što je prije moguće tijekom procesa razvoja proizvoda, što uključuje provođenje stabilitetnih studija (11).

Zbog reakcija proizvoda s komponentama mogu nastati vidljivi precipitati ili staklene lamele. Iako djelomično nastaju iz formulacije lijeka, oni se ne smatraju inherentnim, jer ukazuju na neočekivanu reakciju i nedostatak stabilnosti proizvoda (2).

3.2.3. Inherentna čestična onečišćenja

Inherentna čestična onečišćenja su ona za koje se očekuje da će se naći u formulaciji lijeka i stoga predstavljaju prihvaćenu karakteristiku proizvoda (2). Utvrđivanje je li čestično onečišćenje inherentno ili intrinzično oslanja se na odgovarajuću karakterizaciju fizikalno-

kemijskih svojstava čestice (11). Neophodno je proučiti stvaranje čestičnih onečišćenja povezanih s formulacijom proizvoda tijekom faze razvoja i ispitivanja stabilnosti kako bi se razumjele normalne karakteristike i promjene koje se mogu dogoditi tijekom vremena. Korištenje automatiziranog brojanja čestica ili analize slike u subvidljivom ($\geq 2 \mu\text{m}$) i vidljivom području može biti potrebno za potpunu karakterizaciju inherentnih čestičnih onečišćenja povezanih s formulacijom (11).

Njihova prisutnost ne bi trebala biti razlog za odbijanje pojedinačnih jedinica ili serija proizvoda sve dok su svojstveni odobrenom proizvodu i ako su zadovoljene specifikacije proizvoda za puštanje u promet (12).

Za proizvode koje je teško pregledati i koji sadrže inherentne čestice, kao što su suspenzije ili emulzije, proizvođači bi trebali razviti dodatne metode ispitivanja kako bi osigurali odgovarajuću detekciju vidljivih čestičnih onečišćenja. Osim toga, proizvođači bi trebali pratiti promjene ovisne o vremenu tijekom testiranja stabilnosti koje mogu dovesti do povećanja veličine ili broja iznad odobrenih kriterija prihvatljivosti (12). Inherentna čestična onečišćenja, iako su predviđena, trebale bi se tretirati kao defekt kada se utvrdi da premašuju očekivane razine (2).

3.3. KLINIČKI UČINCI ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA

Učinci čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima tema su rasprava u medicinskoj literaturi već dugi niz godina. Međutim, dostupnost izravnih podataka o njihovom utjecaju u parenteralnim lijekovima primijenjenim na ljudima je ograničena, čemu doprinosi nekoliko čimbenika:

- Etička ograničenja: neprihvatljivo je namjerno davati ljudima parenteralne lijekove kontaminirane česticama radi proučavanja njihovih učinaka (11). To bi potencijalno moglo uzrokovati štetu pacijentima, što je u suprotnosti s temeljnim načelima medicinskog istraživanja i skrbi za pacijente
- Poteškoće u predviđanju kliničkih ishoda: čak i ako dođe do primjene parenteralnog lijeka koji sadrži čestična onečišćenja, predviđanje točnog kliničkog ishoda može biti izazovno ili učinci mogu biti neprimjetni ili asimptomatski (2).

Kao rezultat toga, istraživanje o učincima čestičnih onečišćenja uvelike se oslanja na *in vitro* studije, studije na životinjama, izvješća o ljudskim slučajevima i male opservacijske studije (2). Iako ove studije mogu dati vrijedan uvid u potencijalne rizike, one imaju ograničenja u predstavljanju složenih i različitih odgovora koji se mogu pojaviti kod pacijenata.

Studije *in vitro* uključuju ispitivanje interakcije čestičnih onečišćenja sa stanicama ili tkivima izvan živog organizma, dajući vrijedne informacije o staničnom odgovoru. Studije na životinjama imaju za cilj simulirati u određenoj mjeri ljudsku reakciju na čestična onečišćenja, ali s obzirom na postojeće razlike među vrstama, potreban je oprez u primjeni dobivenih podataka na ljude.

Izvješća o ljudskim slučajevima i male opservacijske studije mogu pružiti podatke iz stvarnog svijeta o posljedicama primjene parenteralnih lijekova sa čestičnim onečišćenjima. Ovi podaci, iako informativni, možda ne predstavljaju u potpunosti tipične pacijente koji se susreću

u rutinskoj medicinskoj praksi jer se često odnose na ekstremne primjere kao što su intravenozna zlouporaba droga, totalna parenteralna prehrana i korištenje srčano-plućne prenosnice tijekom operacija (2).

Prema objavljenim izvješćima o slučajevima, ozbiljni štetni događaji koji uključuju parenteralne lijekove kontaminirane vidljivim čestičnim onečišćenjima uključivali su:

- na sustavnoj razini, infekciju te vensku i arterijsku emboliju (trombotska ili netrombotska)
- mikroskopske emboluse, apscese i granulome u visceralnim organima
- flebitis, upalne reakcije, granulome i infekcije na mjestima ubrizgavanja (12)

S obzirom na izazove u dobivanju izravnih podataka o utjecaju čestičnih onečišćenja na ljude, regulatorne agencije i proizvođači daju prioritet strogim mjerama kontrole kvalitete, poštivanju farmakopejskih standarda i stalnom poboljšanju proizvodnih procesa kako bi se smanjio rizik prisutnosti čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima.

Kliničke manifestacije nuspojave uzrokovanih čestičnim onečišćenjima mogu značajno varirati i na njih utječe nekoliko čimbenika kao što su: put primjene, karakteristike pacijenata i svojstva samih čestica. Također, učestalost i trajanje primjene utjecat će na vrstu i potencijalnu težinu neželjenih odgovora.

3.3.1. Put primjene

Put primjene parenteralnih lijekova može značajno utjecati na klinički učinak i ukupni rizik za bolesnika. Utječe na brzinu kojom se lijek apsorbira u krvotok, distribuciju lijeka u tijelu i trajanje njegovih učinaka.

3.3.1.1. Intravenozna primjena

Intravenozna primjena najčešći je put primjene parenteralnih lijekova (13), gdje se lijek ubrizgava izravno u krvotok. Intravenozna primjena se često preferira u situacijama kada je potrebno trenutno i precizno doziranje lijeka ili kada drugi načini primjene nisu izvedivi. Omogućuje isporuku veće količine tekućine te širu diseminaciju i taloženje čestičnih onečišćenja po cijelom tijelu.

Garvan i Gunner bili su među prvima koji su izvijestili o zabrinutosti zbog učinaka čestičnih onečišćenja, nakon postmortalnih pronalaska granuloma u plućnoj vaskulaturi (celulozna vlakna) pacijenata koji su primili velike količine infuzije (14, 15).

Intravenozna infuzija čestičnih onečišćenja može rezultirati flebitisom zbog čestičnih onečišćenja koje uzrokuju izravno traumatsko oštećenje vene ili može rezultirati kemijskim oštećenjem od neotopljenih čestica te infekcijom ako čestica nije sterilna (2).

Nakon intravenozne primjene, veća čestična onečišćenja mogu zaostati u plućnim kapilarama, a manje mogu proći kroz pluća i taložiti se u organima (10). Ako su plućne kapilare kompromitirane u prisutnosti mikroembolusa (plućna embolija), klinička posljedica je poremećen prijenos kisika i kompromitirana respiratorna funkcija. Klinički učinak začepljene žile ovisi o mnogim varijablama, uključujući veličinu zahvaćene žile kao i broj žila koje opskrbljuju određeni organ. U mnogim slučajevima možda neće biti izraženog kliničkog učinka jer neka tkiva ili organi imaju opsežnu krvožilnu mrežu tako da brojne žile mogu hraniti isto tkivo. Stoga, jedna ili više začepljenih malih žila možda nema kliničkog značaja ili simptoma za pacijenta (2).

U prisustvu abnormalne komunikacije između venskog i arterijskog sustava, intravenozno primijenjena čestična onečišćenja mogu zaobići pluća i njihovu vaskulaturu. Na primjer, do 30% odrasle populacije ima otvoreni foramen ovale koji omogućuje pomak cirkulacije krvi s desna na lijevo unutar srca i na taj način zaobilazi pluća (16). Tada je moguće

da čestična onečišćenja uđu izravno u središnji krvožilni sustav, s mogućim komplikacijama koje uključuju ishemijski moždani udar i ishemiju miokarda ili u periferni krvožilni sustav, gdje može doći do periferne vaskularne ishemije.

Čestična onečišćenja manja od 10 μm mogu i kod normalne vaskularne anatomije proći kroz plućnu u perifernu cirkulaciju i taložiti se u drugim organima kao što su jetra, bubrezi i slezena. Pacijenti s postojećim oštećenjima organa zbog problema s krvožilnim sustavom i bolestima malih krvnih žila izloženi su povećanom riziku (2).

Smatra se da je za intravenozni put primjene najmanje vjerojatno izazivanje imunološkog odgovora, pri čemu intermitentno doziranje može biti imunogenije od kontinuiranih infuzija (17).

3.3.1.2. Intramuskularna i supkutana primjena

Intramuskularno i supkutano primijenjeni lijekovi koji sadrže čestična onečišćenja općenito imaju minimalan utjecaj na zdravlje pacijenata. Malo se pozornosti posvećuje imunološki inertnim čestičnim onečišćenjima, poput staklenih ili celuloznih vlakana primjenjenih intramuskularnim i supkutanim putem jer je njihov potencijal za štetne događaje nizak zbog činjenice da su isporučeni volumeni (i ukupno opterećenje česticama) relativno mali. Rizik od sistemske reakcije je nizak i sposobnost čestičnih onečišćenja da migriraju daleko od mjesta ubrizgavanja je zanemariv (10).

Ne očekuje se da supkutana primjena malih, inertnih, sterilnih čestičnih onečišćenja izazove klinički značajnu reakciju osim manje iritacije ili malog granuloma (18)

Greenblatt i Allen promatrali su 26 294 hospitaliziranih pacijenata, od kojih je 46% primilo barem jednu intramuskularnu injekciju, otkrivši da klinički očite lokalne komplikacije obično nisu povezane s intramuskularnim injekcijama (manje od 0,4%) (19).

3.3.1.3. Ostali putevi primjene

Kada se lijek ubrizgava u ograničeni prostor, na primjer, kod intraokularne ili intratekalne primjene, čestična onečišćenja mogu povećati rizik od upale ili mogu poslužiti kao žarište infekcije (20).

Zbog uporabe lijekova u staklenim ampulama, prijavljena je prisutnost čestičnih onečišćenja u otopinama za intratekalnu primjenu (21). Prosječan broj čestičnih onečišćenja bio je 17 (7-38) s rasponom veličine od 15 μm do 80 μm . U vrijeme istraživanja, incidencija komplikacija središnjeg živčanog sustava nakon subarahnoidne anestezije bila je niska, ali autori su napomenuli da je reakcija na strano tijelo mogla rezultirati prijavljenim slučajevima kemijskog meningitisa (2).

Putevi primjene, kao što su intratekalni, epiduralni, intraokularni i intrakranijalni, kako se isporučuju izravno u različite dijelove tijela, imaju različite rizike koje treba uzeti u obzir prilikom ocjenjivanja ključnih atributa kvalitete tijekom razvoja proizvoda (10).

3.3.2. Veličina i oblik čestičnih onečišćenja

U svim slučajevima ubrizgavanja parenteralnih lijekova, veličina čestičnog onečišćenja je ograničavajuće svojstvo. Čestica mora biti dovoljno mala (ili deformabilna) kako bi prošla kroz iglu. Vjerojatnost detekcije čestičnog onečišćenja raste s veličinom te pod idealnim uvjetima obično prelazi 95% za čestice veličine 200 μm i veće (10). Posljedično, proizvod je ili odbijen tijekom proizvodnje ili je kontaminacija uočena tijekom pripreme doze te je tada odbačen. Stoga će čestična onečišćenja koja se na kraju ubrizgavaju pacijentu biti na granici ili ispod granice detekcije kvalificiranog proizvodnog okruženja pri čemu će velika većina ostati u subvidljivom području (22).

Vjerojatno je da u većini slučajeva izloženost subvidljivim čestičnim onečišćenjima predstavlja veći rizik nego makroskopskim, budući da će se subvidljiva čestična onečišćenja

ubrizgavati sa svakom primjenom i stoga sveobuhvatna procjena rizika treba obuhvatiti i vidljiva i subvidljiva čestična onečišćenja (22).

O veličini i obliku ubrizganih čestičnih onečišćenja ovisi njihovo taloženje unutar tijela i kliničke posljedice. Budući da se veličina vena povećava u smjeru protoka krvi, većina čestičnih onečišćenja ubrizganih intravenozno će putovati kroz venski sustav do srca na svojem putu do pluća preko plućne arterije. Najmanji promjer kapilara odrasle osobe je otprilike 6 – 8 μm . Kao rezultat, većina čestičnih onečišćenja većih od 6 – 8 μm će ostati u plućnim kapilarama, a manja će proći kroz pluća i taložiti se u organima kao što su jetra i slezena, gdje se prerađuju fagocitnim stanicama retikuloendotelnog sustava (23). Fagocitno preopterećenje retikuloendotelnog sustava s velikim brojem čestičnih onečišćenja ima potencijal blokirati sustav i dovesti do sekundarnih infekcija kod oslabljenog pacijenta (24).

Navedenu distribuciju čestičnih onečišćenja u tijelu potvrđuje studija provedena na kunićima kojima su ubrizgane radioaktivno obilježene polistirenske čestice različitih veličina. Studija je pokazala brzo taloženje čestičnih onečišćenja od 15,8 μm u plućima dok su se čestična onečišćenja od 1,27 μm taložila uglavnom u jetri (23). Slični rezultati su dobiveni kada su psima intravenozno ubrizgane radioaktivno obilježene mikrosfere promjera 3, 5, 7 i 12 μm . Čestična onečišćenja od 7 i od 12 μm su se prvenstveno taložila u plućima, dok su čestična onečišćenja od 3 i 5 μm migrirala uglavnom u slezenu i jetru (25).

Budući da se arterije smanjuju u smjeru protoka krvi, nenamjerna intraarterijalna primjena ubrizganih čestičnih onečišćenja prevelikih da prođu kroz arteriole i kapilare može izazvati okluzije koje mogu utjecati na protok krvi u tkivima nizvodno mjesta ubrizgavanja. Fiziološki učinci bilo koje takve okluzije ovisit će o veličini čestičnih onečišćenja i kolateralnoj cirkulaciji dostupnoj na zahvaćenom području (26). Manja čestična onečišćenja sposobna začepiti terminalne arterijske žile i izazvati infarkt mogu biti štetnije od većih čestičnih

onečišćenja sposobnih za začepljenje arteriola zbog smanjene kolateralne opskrbe krvlju na zahvaćenom tkivu (27).

Čvrsta čestična onečišćenja kao mikroembolusi prepoznata su komplikacija izvantjelesne cirkulacije u operacijama na otvorenom srcu (28 – 31). Infuzija mikrosfera tijekom prenosnice kod laboratorijskih životinja pokazala je da je oštećenje pluća proporcionalno povezano s povećanjem veličine čestičnih onečišćenja od 20 μm do 75 μm . Nakon jednostavne perfuzije izvantjelesnog kruga, Liu je izvijestio da je broj čestičnih onečišćenja od 15 do 80 μm dosegao 199 ± 69 po ml (32). Unatoč tim rizicima, kliničke koristi nadmašuju rizike, što opravdava zašto se izvantjelesna cirkulacija nastavila koristiti u operacijama na otvorenom srcu.

Što se tiče utjecaja oblika čestičnog onečišćenja, kunići kojima su intravenozno ubrizgana dietilaminoetilna celulozna vlakna veličine 30 μm uginuli su unutar 4 minute nakon primjene zbog akutnog toksičnog odgovora (tahikardija, dispneja, distaksija) uzrokovanog plućnom embolijom. Nasuprot tome, 40 do 60 μm velike dietilaminoetilne celulozne mikrosfere, iako zarobljene u plućima, nisu izazvale nuspojave i svi kunići preživjeli su do završetka studije (23).

Ovi podaci sugeriraju da je kod određivanja štetnog potencijala, oblik čestičnog onečišćenja može biti jednako važan kao i njihova veličina (10).

3.3.3. Broj čestičnih onečišćenja

Studije su pokazale da je masivna infuzija subvidljivih čestičnih onečišćenja promjera $<50 \mu\text{m}$ bila popraćena histološkim dokazima oštećenja endotelnih stanica plućnih kapilara (32), mikroskopskih tromba u plućnim kapilarama (33), plućnih mikroskopskih granuloma (34) i upalnih učinaka na jetru (35). Iako je koristan za razumijevanje patofiziološkog odgovora,

veliki broj čestičnih onečišćenja korištenih u ovim studijama (npr. 109 čestica/kg/injekcija) daje malo uvida u rizik koji za ljude predstavlja mali broj makroskopskih čestičnih onečišćenja (11).

Unatoč primjeni procijenjenih 15 milijardi doza injektabilnih lijekova svake godine (36), nisu pronađena izvješća o štetnim događajima koji su izravno povezani s ubrizgavanjem pojedinačnih vidljivih čestičnih onečišćenja. Međutim, bitno je napomenuti da nepostojanje prijavljenih štetnih događaja ne znači da je primjena parenteralnih lijekova sa čestičnim onečišćenjima potpuno sigurna ili bez rizika. Stoga je potrebno dodatno naglasiti složenost procjene utjecaja vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima na ishode pacijenata te se, u konačnici, sigurnosna razmatranja moraju procijeniti za svaki proizvod, namijenjenu populaciju pacijenata i način primjene. Ne postoji jedinstveni skup kriterija inspekcije koji može adekvatno predvidjeti sve potencijalne rizike za pacijenta (11).

Primjena velikih količina intravenoznih lijekova i parenteralne prehrane kod kritično bolesnih pacijenata može značajno povećati vjerojatnost izlaganja čestičnim onečišćenjima. Kao rezultat toga, procjenjuje se da pacijenti u jedinicama intenzivne njege mogu primiti više od milijun ubrizganih čestičnih onečišćenja većih od 2 μm dnevno (37-39). Ta čestična onečišćenja mogu potjecati iz različitih izvora, uključujući formulacije lijekova, setove za infuziju, IV cijevi i druge komponente koje se koriste tijekom liječenja. Povećano opterećenje čestičnih onečišćenja zbog samog volumena primijenjene intravenozne otopine za liječenje kritičnih bolesnika su povezane s sindromom respiracijskog distresa odraslih (40), sindromom sustavnog upalnog odgovora (SIRS) (41) i disfunkcijom imunološkog sustava (42).

Količina čestičnih onečišćenja koje se daju kritično bolesnim pacijentima može se smanjiti upotrebom filtera. To se potvrdilo kontroliranom kliničkom studijom s 88 dojenčadi koja su primala ili filtrirane ili nefiltrirane infuzije pri čemu je uočeno značajno smanjenje učestalosti komplikacija kao što su trombi i nekrotizirajući enterokolitis (43). Studije na

odraslim pacijentima s 0,22 i 0,45 μm filterima ukazuju da njihova upotreba tijekom primjene infuzije smanjuje učestalost nastanka flebitisa (42).

Međutim, korištenje filtera može uzrokovati druge probleme, kao što je mogućnost reakcije lijeka s filterom, njegove apsorpcije na filter ili oslabljen protok tekućine kroz filter. Mišljenja variraju o ekonomskoj koristi filtracije za uklanjanje mikroorganizama i čestičnih onečišćenja tijekom infuzije lijeka (40, 43-46).

Unatoč tome, pregledom izvješća o kliničkim slučajevima koji uključuju taloženje kalcijevog fosfata u intravenoznim otopinama uočeno je da je uporaba *in-line* filtera napravila razliku između nefatalnih i fatalnih slučajeva (47). Dakle, razborito bi bilo korištenje *in-line* filtracije za višekomponentne intravenozne otopine napravljene neposredno prije primjene (10).

3.3.4. Sastav čestičnih onečišćenja

Ekstrinzična čestična onečišćenja predstavljaju rizik za osiguranje sterilnosti, posebno za aseptičke proizvode, jer je njihov biološki teret često nepoznat i nekontroliran (2). Nesukladne jedinice potrebno je odbaciti tijekom postupka inspekcije i procijeniti potencijalni povećani rizik od mikrobiološke kontaminacije ili interakcije s djelatnom tvari. Dok prisutnost jedne čestice vjerojatno neće pružiti dovoljan supstrat za podršku mikrobiološkoj proliferaciji, više detektiranih jedinica s ekstrinzičnim čestičnim onečišćenjima trebalo bi izazvati uzbunu jer je izvor kontaminacije vjerojatno iz nesterilnog okruženja (22).

Za razliku od ekstrinzičnih, intrinzična čestična onečišćenja su obično sterilna ili sanitizirana, tako da je primarni rizik povezan s morfološkim svojstvima čestice (oblikom i strukturom) i potencijalnom interakcijom s lijekom (22).

Inherentna čestična onečišćenja su zapravo očekivana u proizvodima kao što su suspenzije i emulzije ili u onim dizajniranim kao skupovi čestica poput aglomerata i agregata

(22). U klasi inherentnih čestičnih onečišćenja, proteinske čestice predstavljaju jedinstven rizik za pacijenta zbog neželjenog imunološkog odgovora koje mogu uzrokovati (48).

Proteinske čestice se smatraju inherentnim kada se njihova prisutnost može izmjeriti, okarakterizirati i odrediti kao dio kliničkog profila (11). Iako karakteristike proteinskih čestica povezane s izazivanjem imunološkog odgovora nisu dobro razjašnjene (49, 50), vjeruje se da su agregacija proteina i formiranje ponavljajućih nizova antigena faktori koji doprinose u izazivanju imunološkog odgovora (48).

Uzročni čimbenici agregacije proteina također su slabo razjašnjeni. Jedan potencijalni uzrok agregacija proteina je prisutnost vanjskih čestičnih onečišćenja koja mogu poslužiti kao mjesto nukleacije za stvaranje većih čestičnih onečišćenja (51). Potencijal za agregaciju i praćenje subvidljivih proteinskih čestica u rasponu veličine od 0,1 do 10 μm treba uzeti u obzir tijekom razvoja biološkog proizvoda (48). Razmatranje potencijalnog imunogenog utjecaja agregata na bazi proteina kritična je komponenta kliničke procjene lijeka (22).

Povijesno najčešći izvor čestičnih onečišćenja u parenteralnim proizvodima je čep (52). Iako prisutnost malog fragmenta čepa nije zabrinjavajuća za rutinsko jednokratno ubrizgavanje, za pacijente koji primaju više injekcija tijekom duljeg vremenskog razdoblja, kao što su pacijenti koji primaju terapiju zbog nedostatka hormona ili autoimunih stanja, nakupljanje malih fragmenata čepa u potkožnom tkivu tijekom mjeseci ili godina teoretski može predstavljati rizik (53).

Također jedan od najčešćih kontaminanata parenteralnih lijekova su staklene čestice iz proizvodnog procesa, reakcije lijeka s primarnom ambalažom i staklene čestice koje nastaju otvaranjem staklenih ampula (46, 54-56).

Parenteralne otopine izvučene iz staklenih ampula rutinski izlažu pacijente brojnim česticama stakla različitih veličina. Studija koju su proveli Turco i Davis 1972. otkrila je da jedna staklena ampula od 2 mL otopine lijeka sadrži znatan broj staklenih čestica. Prisutnost

292 staklene čestice između 5 μm i 50 μm i 21 staklene čestice veće od 50 μm pokazuje varijabilnost u veličini i količini čestica u svakoj ampuli (57).

Problemi s delaminacijom stakla izazivaju povećanu zabrinutost zbog rizika formiranja staklene lamele tijekom roka valjanosti (56). Posljedice koje se izravno pripisuju česticama stakla uključuju flebitis (24), plućne granulome (39), sindrom sustavnog upalnog odgovora (37) i respiratorni distres sindrom odraslih (40). Studije su također pokazale da treba proći određeno vrijeme do pojave posljedica izazvanih staklenim česticama i, kao rezultat toga, često mogu proći nezapaženo (54, 55, 58).

Uobičajeni farmaceutski kontaminant su i metalne čestice (59). Iako je najčešći izvor metalnih čestica proizvodna oprema, također je utvrđeno da izvor kontaminacije metalnim česticama mogu biti sirovine koje se koriste u formulaciji lijekova. Olovo i krom su među najopasnijima, ali također su dokumentirani ozbiljni štetni događaji povezani s aluminijem (59-61). Toksičnost aluminija kod nedonoščadi povezana je s parenteralnom prehranom (60,61) i pridonijela je izdavanju propisa FDA glede sadržaja aluminija u lijekovima koji se koriste za totalnu parenteralnu prehranu (62).

Daleko najčešći i očekivani tip metalnih čestica koji se nalazi u parenteralnim lijekovima je nehrđajući čelik (59). Nedavna povlačenja lijekova zbog prisutnosti čestica nehrđajućeg čelika u lipidnim emulzijama su zahtijevala razvoj modificiranih proizvodnih procesa i metoda vizualnog pregleda za potencijalno otkrivanje štetne razine metalnih čestica (63).

Na kraju, važno je razlikovati tvrde i meke čestice. Tvrda čestica je kruta struktura koja često ima nesferičan, nepravilan oblik. Takve čestice su nefleksibilne i, ako su dovoljno velike (>5 μm), veća je vjerojatnost da će uzrokovati mehaničku opstrukciju i vaskularnu emboliju. Sve prethodno opisana čestična onečišćenja smatraju se tvrdim česticama koje mogu izazvati

emboliju kod intravaskularne infuzije, a okluzija se ne može prevladati s kompenzatornim povećanjem venskog i/ili arterijskog tlaka.

Nasuprot tome, meka čestica je savitljiva, ili deformabilna, sferne strukture, kao što je emulgirana kapljica ulja. Kao i tvrde čestice, meke čestice mogu također proizvesti emboličke učinke nakon intravaskularne infuzije. Zbog svojih deformabilnih karakteristika, embolija je nepotpuna. Za razliku od tvrdih čestica, kod meke čestice iste veličine, okluzija se može prevladati zbog deformabilnosti lipidne kapljice. Kako se okluzija prevladava, kapljice velikog promjera mogu se akumulirati nizvodno u vitalnim organima, kao što je jetra, proizvodeći sustavni upalni odgovor (64, 65).

3.3.5. Karakteristike pacijenata

Različite skupine pacijenata mogu imati različite rizike nakon izlaganja parenteralnim lijekovima koji sadrže čestična onečišćenja.

Čimbenici rizika osim dobi (npr. pedijatrijski ili stariji pacijenti), uključuju osobnu ili obiteljsku povijest trombofilije, veliki kirurški zahvat, rak, traumu, prisutnu infekciju, autoimunu bolest, kasni stadij vaskulitisa povezanog s dijabetesom, pretilost i pušenje (12). Ipak pacijenti koji bi mogli biti najviše izloženi riziku uključuju bolesnike s postojećim oštećenjima tkiva, kritično bolesne pacijente i novorođenčad (24,37,39,54,65,66). Dob, komorbiditet i imunološki status posebno su važni za raspravu, jer ljudi u ekstremnoj dobi (novorođenčad i starije osobe) mogu imati komorbiditete ili oslabljen imunološki odgovor (22).

Prisutnost ishemijskih tkiva vjerojatno predstavlja neovisni rizik i treba ga uzeti u obzir ako je proizvod, poput parenteralnih antibiotika, namijenjen upotrebi kod osoba s ozljedama od nagnječenja, opeklinama, značajnom perifernom vaskularnom bolešću ili drugim stanjima koja uključuju anomalije perfuzije (22).

Lehr i sur. proveli su studiju uspoređujući kliničke učinke čestičnih onečišćenja kod originalnog i generičkog cefotaksima (67). Iako na zdrave mišiće nisu utjecale intravenozno

ubrizgana čestična onečišćenja u antibiotiku, postishemično mišićno tkivo pokazalo je smanjenu kapilarnu perfuziju. Histološkim rezovima otkriveno je da su čestična onečišćenja uzrokovale mehanički poremećaj cirkulacije do poprečno-prugastih mišića. Ovi nalazi sugeriraju da bi ubrizgana čestična onečišćenja mogle biti štetnije za pacijente s postojećim oštećenjem tkiva, kao u slučaju traume, operacije ili sepse (68).

Walpot i sur. su koristili RTG analizu kako bi pokazali da kritično bolesni pacijenti u jedinicama intenzivne njege mogu biti osjetljiviji na taloženja čestičnih onečišćenja u plućnom tkivu nego zdravi ispitanici (40).

Puntis i sur. (39), koji su usporedili rezultate obdukcije 32 umrle dojenčadi zbog sindroma iznenadne dojenačke smrti s onima od 41 dojenčadi umrle nakon totalne parenteralne prehrane. Dva od 41 pacijenta na parenteralnoj prehrani imali su raširene plućne granulome koji sadržavali materijale poput krhotine stakla i pamučna vlakna. Granulomi takvog sastava nisu identificirani kod pacijenata umrlih zbog sindroma iznenadne dojenačke smrti. Iako je promjer kapilara novorođenčadi isti kao i kod odraslih, ukupni broj krvnih žila i promjer glavnih krvnih žila je manji u djece u usporedbi s odraslima, što može naglasiti učinke ubrizganih čestičnih onečišćenja. Stoga je razumijevanje relevantnih karakteristika ciljanih pacijenata kritična komponenta procjene rizika.

3.3.6. Procjena rizika

Povremeno pojavljivanje vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima ne može se u potpunosti izbjeći zbog trenutnih mogućnosti proizvodnih procesa i probabilističke prirode njihove detekcije tijekom vizualnog pregleda. Iz tog razloga, a kako bi se procijenio potencijalni utjecaj čestičnih onečišćenja na pacijenta, potrebno je provesti procjenu rizika u skladu s priznatim smjernicama i standardima.

Prema dokumentu ICH Q9 (R1) : Upravljanje rizikom kvalitete, rizik se definira kao kombinacija vjerojatnosti nastanka štete i ozbiljnosti te štete (69).

Klinička procjena rizika trebala bi biti potpisano izvješće usklađeno s trenutnom Dobrom proizvođačkom praksom (cGMP). Procjena treba uključiti relevantne karakteristike proizvoda, pacijenata i čestičnih onečišćenja koje su uzete u obzir u procjeni, obrazloženje koje podupire određivanje kritičnosti i zaključak o klasifikaciji rizika (22).

Ključno je razumjeti da procjena rizika uzima u obzir potencijalni rizik za pacijenta za one serije:

- proizvedene u skladu s odgovarajućom trenutnom Dobrom proizvođačkom praksom
- podvrgnute validiranom postupku 100% inspekcije
- u kojima je odbijena svaka jedinica za koju se utvrdilo da sadrži vidljiva čestična onečišćenja kako bi se spriječila njihova primjena
- gdje je uzorkovanje provedeno prema propisanom planu statističkog uzorkovanja
- koje se smatraju usporedivom u kvaliteti s drugim sličnim serijama kako bi se osigurala dosljednost i pouzdanost (22)

Pri provedbi procjene rizika potrebno je uključiti elemente navedene u tablici 3, kao što su određivanje izvora čestičnih onečišćenja, njihova svojstva poput veličine, broja i sastava te relevantne karakteristike pacijenta.

Tablica 3. Čimbenici koje treba uzeti u obzir kod procjene rizika, preuzeto iz (2)

PARAMETAR	POTENCIJALNI FAKTOR RIZIKA
Karakteristike pacijenta	Dob, spol, težina, bolest koja se liječi, osnovna bolest, imunološki status, drugi tretmani, tjelesna aktivnost
Put primjene i korištenje filtracije na točki primjene	Supkutane, intramuskularne, intravenozne, infuzije velikog volumena, intratekalne, intraartikularne, intraokularne, intraarteriolne, ostalo; korištenje filtra (i tipa) u točki primjene
Volumen	Broj vjerojatno prisutnih čestičnih onečišćenja po volumenu
Veličina	Ako su prisutne vidljiva čestična onečišćenja, odrediti vjerojatnost prisutnosti dodatnih subvidljivih čestičnih onečišćenja i vjerojatnu veličinu. Odrediti jesu li subvidljiva čestična onečišćenja u prihvatljivim granicama
Ponašanje u tijelu	Ostaje na mjestu primjene (npr. potkožna ili zatvorena šupljina), periferna ili središnja venska primjena, intrinzična reaktivnost (imunogenost, proupalno, nereaktivan/inertan)
Tip čestičnog onečišćenja	<i>Inherentni</i> : intaktni terapijski protein, denaturirani terapijski protein, stupanj razgradnje, druge komponente proteina <i>Intrinzični</i> : silikon, staklo, guma, nehrđajući čelik, vlakna (celuloza, poliester), itd. <i>Ekstrinzični/povezani s procesom</i> : traka za autoklaviranje, materijali za ogrtače, Tyvek folija, itd. <i>Ekstrinzični /strani</i> : dlake, dijelovi insekata, dijelovi odjeće, metal, boja itd.
Karakterizacija	Simetrično, asimetrično/nepravilno, kruto, debelo, tanko, lomljivo, fleksibilno, savitljivo, nabijeno, kemijski sastav, metalne komponente, karakteristike površine, bioreaktivnost, sposobnost ispiranja, infektivnost, sterilnost, rizik od infekcije
Izvor	Povezano s procesom, strano procesu
Količina	Broj po spremniku, broj spremnika po seriji
Ublažavanje rizika proizvodnog procesa	Točka filtracije, postupci sterilizacije (terminalna sterilizacija/aseptička obrada), potencijal za otkrivanje (100% vizualni pregled, prihvatljiva razina kvalitete (AQL), granice upozorenja/granice djelovanja temeljena na trendu i statističkoj analizi)
Učestalost otkrivanja	Proces inspekcije i atributi proizvoda i spremnika

3.3.7. Kategorizacija kliničkog rizika

Prema konvenciji, većina nedostataka se svrstava u jednu od tri kategorije: manji, veći ili kritični nedostatak (70).

Definiranje makroskopskih čestičnih onečišćenja kao kritičnog defekta (71) nije u skladu s kliničkim iskustvom i u velikoj većini slučajeva preuveličava potencijalni rizik za pacijenta. Posljedično, rutinska klasifikacija vidljivih čestičnih onečišćenja kao kritičnih nedostataka rezultirala bi pretjeranim odbijanjem serija lijekova. Isto tako, utvrđivanje nedostatka kao manjeg nije u skladu sa suvremenim cGMP proizvodnim mogućnostima (22).

U slučaju makroskopskih čestičnih onečišćenja u injekcijama koje se pojavljuju u jedinicama proizvedenim u kvalificiranom proizvodnom procesu usklađenim s cGMP-om, vidljiva čestična onečišćenja treba općenito okarakterizirati kao veći nedostatak. Ova klasifikacija je u skladu s USP <790> i pruža razinu rizika primjerenu suvremenoj proizvodnji i mogućnostima inspekcije (22).

Međutim, prilikom provođenja kliničke procjene rizika, bitno je prepoznati da je svaki proizvod različit zbog niza čimbenika, kao što su različita formulacija, zatvaranje spremnika, sustav isporuke, način primjene, ciljana populacija pacijenata, terapijske indikacije i trajanje terapije. Ukoliko rizik za pacijenta pada na viši kraj spektra (tj. neonatalna populacija, prisutno ishemijsko tkivo, itd.), tada treba klasificirati vidljiva čestična onečišćenja kao kritične nedostatke i usvojiti prilagođeni plan inspekcije i uzorkovanja. U tim slučajevima proizvođač bi također trebao procijeniti istovremeni utjecaj subvidljivih čestičnih onečišćenja i identificirati kompatibilne *in-line* filtere za primjenu kako bi se smanjio rizik (22).

3.4. REGULATORNI ZAHTJEVI ZA KONTROLU VIDLJIVIH I SUBVIDLJIVIH ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA

3.4.1. Povijesni razvoj regulatornih zahtjeva

Evolucija standarda za kontrolu čestičnih onečišćenja tijekom vremena odražava napredak u tehnologiji i znanstvenim spoznajama, kao i sve veću svijest o važnosti njihove kontrole za sigurnost parenteralnih proizvoda. Zabrinutost oko kliničke uporabe parenteralnih lijekova koje sadrže čestična onečišćenja može se pratiti do najranije terapije intravenoznim tekućinama korištenih od 1830-ih (72).

Jedan od najranijih standarda za kontrolu čestičnih onečišćenja uvela je Američka farmakopeja (USP) početkom 20. stoljeća. Zahtjev da injekcije budu "prave otopine" pojavio se u USP IX 1915. godine, a prva pojava zahtjeva "bistrine otopine" za parenteralne lijekove dogodila se 1936. godine u National Formulary IV (NF) gdje je navedeno: "Vodene otopine u ampulama moraju biti bistre; tj., kada se promatraju pri jakom svjetlu, biti praktički bez taloga, zamućenosti ili turbidnosti, točkastih ili nepravilnih čestica iste ili različite boje, vlakana, pamučnih dlaka ili bilo kakvog neotopljenog materijala" (73).

Godine 1942., USP i Američko farmaceutsko udruženje (izdavač NF-a u to vrijeme) propisali su da bi vodene injekcije trebale biti "substantially free" od čestičnih onečišćenja vidljivih golim okom (73). Ova definicija je na kraju evoluirala u izraze navedene u tablici 4 koje se trenutno koriste u trima glavnim farmakopejama, Američkoj (USP), Europskoj (Ph.Eur.) i Japanskoj (JP).

Tablica 4. Kriterij prihvatljivosti za vidljiva čestična onečišćenja, preuzeto iz (3)

	USP <790>	Ph.Eur. 2.9.20	JP 6.06
Kriterij prihvatljivosti	<i>"essentially free from visible particulates"</i>	<i>"clear and practically particle-free"</i>	<i>"free of readily detectable foreign insoluble matter"</i>

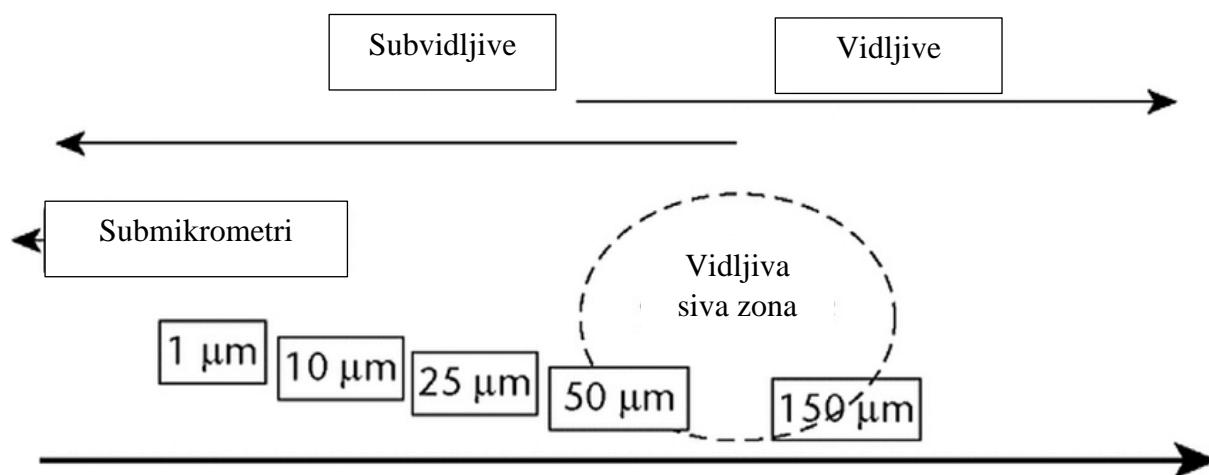
Tehnološki i znanstveni napredak istaknuli su i potencijalne rizike povezane sa subvidljivim čestičnim onečišćenjima, što je dovelo do razvoja standarda za njihovu kontrolu u parenteralnim lijekovima. USP standardi za subvidljiva čestična onečišćenja (čestice $\geq 10 \mu\text{m}$ i $\geq 25 \mu\text{m}$) su prvi put uspostavljeni 1975. godine za parenteralne proizvode velikih volumena ($>100 \text{ mL}$) dok su za male volumene ($<100 \text{ mL}$) postale službene 1986. kao dio USP generalnog poglavlja <788> Čestice u injekcijama (10). Navedeno poglavlje <788> je 2007. god. usklađeno s odgovarajućim poglavljima u Japanskoj (poglavlje 6.07) i Europskoj farmakopeji (poglavlje 2.9.19) (10). Dva poglavlja Ph.Eur. opisuju zahtjeve za subvidljiva (EP 2.9.19.) i vidljiva čestična onečišćenja (EP 2.9.20). Poglavlje o subvidljivim čestičnim onečišćenjima usklađeno je sa sličnim poglavljima koja se nalaze u USP i JP, opisuju iste metode i sadrže iste kriterije prihvatljivosti. Poglavlje 2.9.20 opisuje iste uvjete pregleda koji se nalaze u USP i JP, ali ne daje numerički kriterij prihvatljivosti (3). Trenutačne regulatorne smjernice o čestičnim onečišćenjima u tri najpoznatije svjetske farmakopeje prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Regulatorne smjernice o čestičnim onečišćenjima u parenteralnim lijekovima, preuzeto iz (74).

PODRUČJE	USP	EP	JP
Terapijske proteinske injekcije	<787> Subvidljive čestice u terapijskim proteinskim injekcijama	/	6.17. Test netopljivih čestica za terapijske proteinske injekcije
Sve injekcije	<788> Čestice u injekcijama	2.9.19 Kontaminacija česticama: subvidljive čestice	6.07. Test netopljivih čestica za injekcije
Oftalmološke otopine	<789> Čestice u oftalmološkim otopinama	/	6.08. Test netopivih čestica za oftalmološke otopine
Sve injekcije (samo vidljive čestice)	<790> Vidljive čestice u injekcijama	2.9.20 Kontaminacija česticama: vidljive čestice	6.06. Test stranih netopivih čestica za injekcije

3.4.2. Regulatorni zahtjevi i metode pregleda za subvidljiva čestična onečišćenja

Čestična onečišćenja se dijele na dvije široke kategorije: vidljive, temeljene na ljudskoj vizualnoj detekciji, i subvidljive, temeljene na instrumentalnom određivanju. Čestična onečišćenja veća od 100 μm općenito se smatraju vidljivim (75). Međutim, apsolutna granica vidljivosti ovisi o uvjetima ispitivanja i prirodi čestičnih onečišćenja, kao što je prikazano na slici 3.



Slika 3. Povećanje vjerojatnosti vizualne detekcije, preuzeto iz (76)

Zahtjevi za subvidljiva čestična onečišćenja u farmaceutskim proizvodima mogu se razlikovati ovisno o njihovom putu primjene, ciljanoj upotrebi i formulaciji.

Smjernice o subvidljivim čestičnim onečišćenjima nalaze se u USP poglavljima <787> Subvidljive čestice u terapijskim proteinskim injekcijama, <788> Čestice u injekcijama, <789> Čestice u oftalmološkim otopinama i u Ph.Eur. u poglavlju 2.9.19 Kontaminacija česticama: subvidljive čestice. Za određivanje prisutnosti subvidljivih čestičnih onečišćenja navedena su dva postupka:

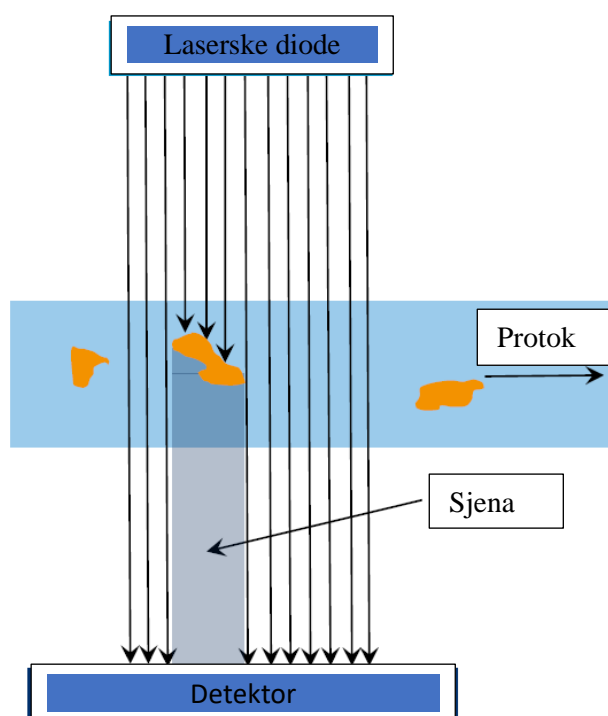
- Metoda 1- Test broja čestica pomoću zatamnjenja svjetla (eng. *Light Obscuration Particle Count Test*)

- Metoda 2- Test mikroskopskog brojanja čestica (eng. *Microscopic Particle Count Test*).

U ovim metodama, zahtjev za broj čestičnih onečišćenja postavljen je na veličine čestica od $\geq 10 \mu\text{m}$ i $\geq 25 \mu\text{m}$ jer je u obzir uzet rizik od kapilarne okluzije (77).

3.4.2.1. Metoda 1 - test broja čestica pomoću zatamnjenja svjetla

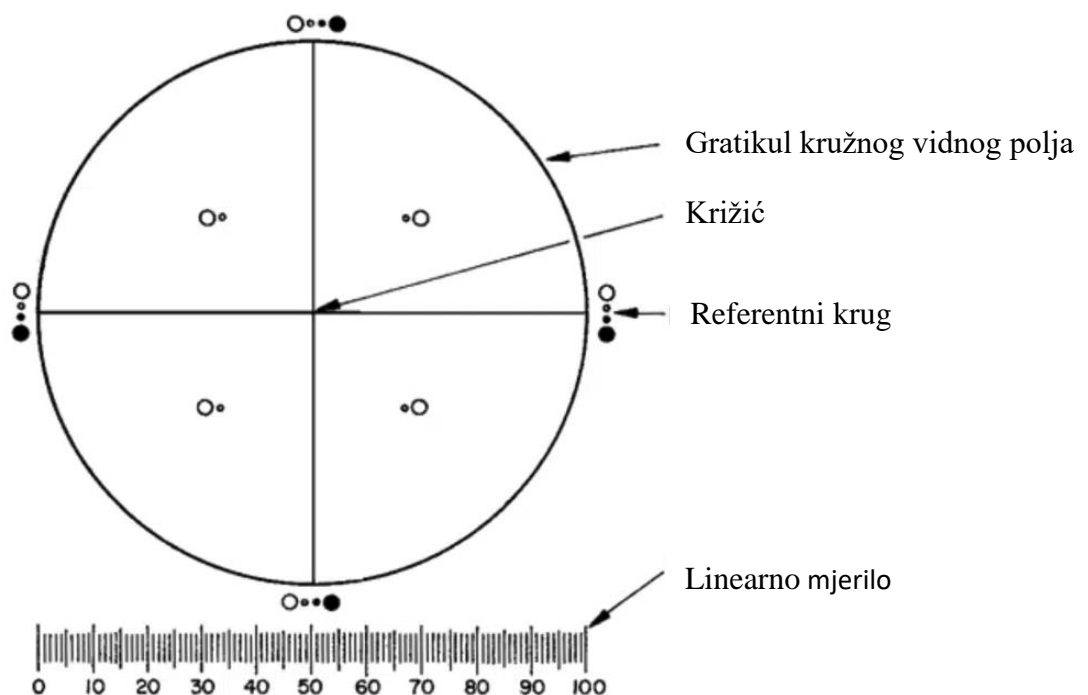
Test se radi propuštanjem uzorka kroz mali otvor, obično staklenu kapilarnu cijev, dok snop svjetla obasjava uzorak. Čestice raspršene u uzorku koje prolaze između izvora svjetla i senzora izazivaju promjene u signalu koje koreliraju s dimenzijama čestica (76). Budući da je ovo automatizirani proces, on eliminira pogreške operatera što ga čini preferiranom metodom (78). Na slici 4 je prikazan ovaj proces.



Slika 4. Shema procesa zatamnjenja svjetla, preuzeto iz (79)

3.4.2.2. Metoda 2 - mikroskopsko brojanje čestica

Test uključuje filtriranje lijeka, a nakon sušenja filtera, on se pregledava pod mikroskopom. Cijela membrana filtera ili reprezentativni dio njezine površine skenira se u potrazi za česticama pri povećanju od 100 x, a čestice se broje i bilježe (76). Također se tijekom testa može promatrati veličina i oblik čestica, što može dati dodatne informacije o kvaliteti i čistoći uzorka. Veličine čestica određuju se usporedbom s kružnim oznakama od 10 i 25 μm na okularnom mikrometru i utvrđuje se broj čestica u svakoj od dvije kategorije veličine. Ovo je ručni postupak koji ovisi o operateru, što ga čini subjektivnim.



Slika 5. EU Pharm 2.9.19.-1 Gratikul kružnog vidnog polja, preuzeto iz (80)

Na slici 5 prikazan je veliki krug podijeljen križem na kvadrante označava gratikul vidnog polja. Prozirni i crni krugovi koji imaju promjere od 10 μm i 25 μm pri povećanju od 100 x služe kao usporedne reference za veličinu čestica.

3.4.2.3. Pregled subvidljivih čestičnih onečišćenja u injekcijama i infuzijama

Pri pregledu injekcija i infuzija, poželjno je primijeniti metodu 1. Međutim, kako bi se postigao zaključak o sukladnosti sa zahtjevima, neke proizvode nakon metode 1 potrebno je dodatno testirati metodom 2.

Kada metoda 1 nije primjenjiva, npr. u slučaju smanjene bistrine ili povećane viskoznosti, test se provodi prema metodi 2. Proizvodi koji proizvode mjehuriće zraka ili plina kada se uvuku u senzor također mogu zahtijevati mikroskopsko ispitivanje broja čestica.

Ako je viskoznost preparata koji se ispituje dovoljno visoka da sprječava njegovo ispitivanje bilo kojom metodom ispitivanja, dozvoljeno je kvantitativno razrjeđivanje kako bi se smanjila viskoznost (78). Granične vrijednosti broja čestičnih onečišćenja za otopine za infuziju ili otopine za injekcije prikazane su u tablici 6.

Tablica 6. Zahtjevi za subvidljiva čestična onečišćenja u injekcijama i infuzijama (78)

Metoda	Metoda 1		Metoda 2	
Veličina	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Volumen ≤ 100 ml	max 6000/ spremniku	max 600/ spremniku	max 3000/ spremniku	max 300 / spremniku
Volumen >100 ml	max 25 / ml	max 3 / ml	max 12 / ml	max 2 / ml

3.4.2.4. Pregled subvidljivih čestičnih onečišćenja u terapijskim proteinskim injekcijama

Ekstrinzična i intrinzična čestična onečišćenja treba svesti na minimum u svim parenteralnim proizvodima. Međutim, inherentne čestice mogu biti svojstvene terapijskim proteinskim injekcijama (75).

U tim specifičnim proizvodima određivanje subvidljivih čestičnih onečišćenja opisano je u USP poglavlju <787> gdje je metoda 1 preferirana metoda (81). Zahtjevi za čestična onečišćenja prema metodi 1 navedeni su u tablici 7.

Tablica 7. Zahtjevi za subvidljiva čestična onečišćenja u terapijskim proteinskim injekcijama (81)

Metoda	Metoda 1	
Veličina	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
Volumen $\leq 100 \text{ ml}$	max 6000 /spremniku	max 600 /spremniku
Volumen $>100 \text{ ml}$	max 25 / ml	max 3 / ml
	Ukupno opterećenje česticama ne smije biti veće od 6000/ spremlniku	Ukupno opterećenje česticama ne smije biti veće od 6000/ spremlniku

Metoda 2 odnosno mikroskopsko ispitivanje broja čestica trebalo bi se koristiti samo za provjeru ekstrinzičnih i intrinzičnih tipova čestičnih onečišćenja. Zbog interferencije nekih čestica proteina i njihovih fizičkih karakteristika, rezultati mikroskopskog testa brojanja čestica nisu ekvivalentni onima iz metode 1, te se dvije metode ne mogu smatrati međusobno zamjenjivima (81).

Proizvodi koji se koriste sa *in-line* filterom tijekom primjene izuzeti su od ovih zahtjeva, pod uvjetom da su dostupni znanstveni podaci koji opravdavaju izuzeće. Pritom se očekuje da će filtrati biti u skladu sa smjernicama (81).

3.4.2.5. Pregled subvidljivih čestičnih onečišćenja u oftalmološkim otopinama

Svaka oftalmološka otopina, uključujući one za intravitrealnu upotrebu, koja ima pripadajuću monografiju u farmakopeji koja uključuje ispitivanje čestičnih onečišćenja,

podliježe zahtjevima navedenim u tablici 8. Oftalmološki lijekovi koji su suspenzije, emulzije, gelovi ili medicinski uređaji izuzeti su od ovih zahtjeva (82).

U slučajevima kada pojedinačna monografija za određenu oftalmološku otopinu postavlja granice za subvidljiva čestična onečišćenja koje se razlikuju od općeg ispitivanja, proizvod se mora pridržavati granica navedenih u monografiji. Pojedinačna monografija može uzeti u obzir jedinstvene karakteristike određene oftalmološke otopine, njezinu namjeravanu upotrebu i kliničko iskustvo povezano s njezinom primjenom.

Oftalmološke otopine najprije se testiraju metodom 1, a ukoliko se ne zadovolje propisane granice, moraju se zadovoljiti zahtjevi metode 2.

Ukoliko se iz tehničkih razloga oftalmološka otopina ne može ispitati metodom 1, može se koristiti isključivo metoda 2, ali potrebna je dokumentacija koja dokazuje da se metodom 1 ne može testirati oftalmološku otopinu ili da daje nevaljane rezultate. Oftalmološka otopina zadovoljava zahtjeve ispitivanja ako prosječni broj čestičnih onečišćenja prisutnih u ispitivanim jedinicama ne prelazi odgovarajuću vrijednost navedenu u tablici 8. Ako prosječan broj čestičnih onečišćenja premašuje granice zadane metodom 1, uzorci se testiraju metodom 2 (82).

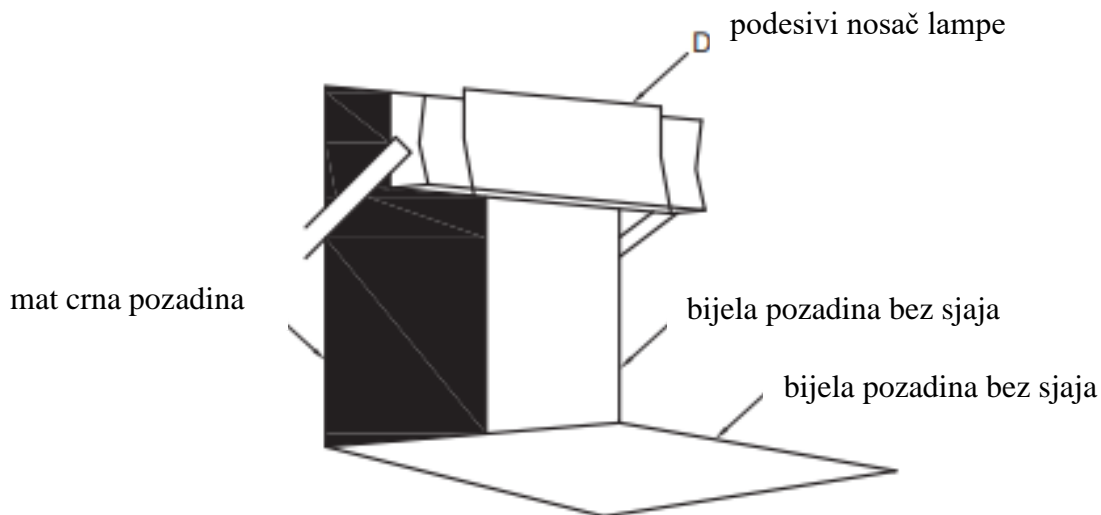
Tablica 8. Zahtjevi za subvidljiva čestična onečišćenja u oftalmološkim otopinama (82)

Metoda	Metoda 1		Metoda 2		
Veličina	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	≥ 50
Broj	50 / ml	5 / ml	50 / ml	5 / ml	2 / ml

3.4.3. Regulatorni zahtjevi i metode pregleda vidljivih čestičnih onečišćenja

U Annex-u 1 Proizvodnja sterilnih proizvoda propisano je da se svaki napunjeni spremnik treba pojedinačno pregledati na prisutnost stranih onečišćenja ili drugih nedostataka (83).

Monografija Ph.Eur. 2.9.20 opisuje metodu za vizualni pregled parenteralnih jedinica lijeka ispred crno-bijele pozadine pomoću izvora bijelog svjetla. Proizvod se lagano vrti ili preokrene, pritom pazeći da se ne uvedu mjehurići zraka. Zatim se promatra oko 5 sekundi ispred bijele pozadine te se nakon toga postupak ponavlja ispred crne pozadine (84).



Slika 6. Stol za vizualni pregled, preuzeto iz (84)

Vizualni pregled ima svoja ograničenja, posebno kada se radi o određenim vrstama spremnika. U takvim slučajevima mogu biti potrebne alternativne metode inspekcije ili oprema s većom osjetljivošću kako bi se osiguralo otkrivanje čestičnih onečišćenja i održala kvaliteta i sigurnost proizvoda.

Intenzitet osvjetljenja u poziciji gledanja održava se između 2000 i 3750 luksa, pri čemu su veće vrijednosti poželjne za obojano staklo i plastične spremnike (84). U Tablici 9 prikazana je usporedba zahtjeva za vizualni pregled u Europskoj, Japanskoj i Američkoj farmakopeji.

Tablica 9. Uvjeti pregleda i kriterij prihvatljivosti za vidljiva čestična onečišćenja u USP, EP i JP, preuzeto iz (3)

Uvjeti pregleda	USP <790>	EP 2.9.20	JP 6.06
Intenzitet osvjetljenja (luks)	2,000 – 3,750	2,000 – 3,750	2,000 – 3,750 8,000 – 10,000*
Vrijeme pregleda (s)	10 (5 bijela pozadina, 5 crna pozadina)	10 (5 bijela pozadina, 5 crna pozadina)	10 (5 bijela pozadina, 5 crna pozadina)
Pozadina	crna i bijela	crna i bijela	crna i bijela

* Veći intenzitet osvjetljenja preporučuje se za plastične spremnike

Važno je napomenuti da je proces detekcije vidljivih čestičnih onečišćenja probabilistički. Smatra se da je prag za rutinsku, pouzdanu detekciju (vjerojatnost detekcije \geq 70%) pojedinačnih vidljivih čestičnih onečišćenja često blizu 150 μm u promjeru (4) i obično prelazi 95% za čestična onečišćenja veličine 200 μm i veće (11). S obzirom na navedeno, farmaceutski proizvođači provode različite strategije za poboljšanje detekcije čestičnih onečišćenja, uključujući optimiziranje uvjeta inspekcije, korištenje odgovarajućih materijala spremnika, formuliranje proizvoda za poboljšanje vidljivosti i edukacija osoblja za vizualni pregled.

3.5. ANALIZA ČESTIČNIH ONEČIŠĆENJA

Budući da čestična onečišćenja u lijekovima mogu utjecati na sigurnost, učinkovitost i kvalitetu proizvoda, njihova prisutnost može pokrenuti istragu kako bi se utvrdio temeljni uzrok kontaminacije. Ako čestična onečišćenja uočena u proizvodu nisu tipična za tu formulaciju ili su neočekivana, to izaziva zabrinutost u vezi procesa proizvodnje ili kvalitete sirovina. Istragu bi trebalo pokrenuti i kod neočekivanog rasta broja inherentnih čestica proteina tijekom vremena ili ako nisu zadovoljeni propisani kriteriji prihvatljivosti (2).

Za karakterizaciju i identifikaciju čestičnih onečišćenja koriste se kvalitativne metode istraživanja. Međutim, one se ne preporučuju kao rutinski testovi završne kontrole svake serije lijeka prije puštanja na tržište jer su vremenski zahtjevne i potrebna je specijalizirana ekspertiza za interpretaciju rezultata. Umjesto toga, provode se rutinski testovi fokusirani na kvantitativne metode i specifične atribute kvalitete kako bi se osigurala dosljednost i ispunili regulatorni zahtjevi.

Budući da postoji više potencijalnih izvora čestičnih onečišćenja, važno je identificirati čestice i odrediti jesu li ekstrinzične, intrinzične ili inherentne. Identitet čestičnog onečišćenja vodit će analizu temeljnog uzroka, procjenu rizika, korektivne radnje i strategiju kontrole.

Prilikom analize proučavaju se svojstva čestičnih onečišćenja poput:

- veličine: određivanje veličine pomaže u razumijevanju potencijalnog utjecaja na učinak i sigurnost lijeka
- morfologije: analiza oblika i strukture može pružiti uvid u njihovo podrijetlo i potencijalne rizike
- sastava: prepoznavanje kemijskog sastava pomaže u razumijevanju njihovog izvora i jesu li ekstrinzične, intrinzične ili inherentne

3.5.1. Priprema uzorka

Rukovanje uzorkom kritičan je korak u karakterizaciji i identifikaciji čestičnih onečišćenja i mora se provoditi s velikom pažnjom kako bi se osigurao integritet i pouzdanost rezultata. Nepravilno rukovanje uzorcima može dovesti do raznih problema koji mogu utjecati na čestična onečišćenja, npr. oksidacija može promijeniti karakteristike određenih čestica. Također mogu biti sklone lomljenju kada su izložene određenim uvjetima ili metodama rukovanja. Kada su za pripremu uzorka potrebna otapala, treba ih pažljivo odabrati kako bi se izbjegle interakcije koje bi mogle promijeniti čestice ili uzrokovati njihovo otapanje.

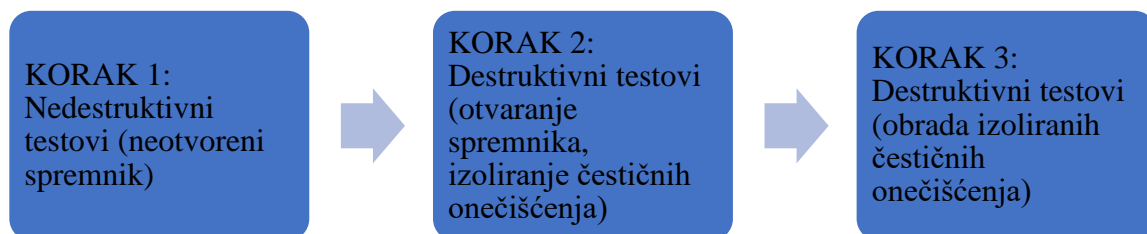
Također treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se spriječilo unošenje vanjskih onečišćenja tijekom rukovanja uzorkom koji mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata. To uključuje rad u čistom i kontroliranom okruženju te korištenje čiste i sterilizirane opreme.

Preferirane tehnike njihove izolacije su izolacija kapilarnom tehnikom, filtracija i centrifugiranje. Poželjna je kapilarna tehnika, kojom se promatrana čestično onečišćenje pomoću kapilarnih cijevi uvlači u mikropipetu, stavlja na filter, ispire i analizira. Kapilarna tehnika zahtijeva samo minimalno rukovanje, brza je i predstavlja najmanji rizik od vanjske kontaminacije. Obično se primjenjuje za čestična onečišćenja veća od 150 μm . Ako se čestična onečišćenja ne mogu izolirati kapilarnom tehnikom, provodi se filtracija. Alternativa filtraciji u slučaju velike količine čestičnih onečišćenja je centrifugiranje koje je manje osjetljivo na onečišćenje okoliša u usporedbi s filtracijom (85).

U određenim slučajevima, uzorci mogu sadržavati vrlo malo čestičnih onečišćenja ili samo jednu atipičnu česticu. Dodatno, mogu postojati ograničenja u broju dostupnih spremnika ili volumenu uzorka koji se mogu koristiti za analize. U takvim situacijama, ključno je pažljivo planiranje i dobro promišljena strategija za prikupljanje dovoljne količine podataka unatoč ograničenjima.

3.5.2. Metode analize čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima

Analitički pristup koji se koristi za analizu čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima prikazan je u dijagramu toka na slici 7.



Slika 7. Dijagram toka za analizu čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima

Prvo se provode nedestruktivni testovi koji ne zahtijevaju otvaranje spremnika, kako bi se izvela preliminarna procjena. To uključuje vizualni pregled vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnom proizvodu koje provodi obučeno osoblje ili automatizirani strojevi za inspekciju.

Moguće je korištenje poboljšanih uvjeta vizualizacije, kao što su povećanje, osvjetljenje, kontrast i optička mikroskopija. Fokusirani vizualni pregled korištenjem poboljšanih uvjeta vizualizacije može pružiti korisne informacije o svojstvima, kao što su veličina, broj, oblik (npr. sferne ili vlakna), boja, tip (npr. metalne ili staklene) i način taloženja (86).

Međutim, u nekim slučajevima mogu biti potrebne sveobuhvatnije i pouzdanije informacije, što zahtijeva daljnju analitičku karakterizaciju. U takvim slučajevima mogu biti potrebni destruktivni testovi što znači da primarni spremnik treba otvoriti kako bi se čestična onečišćenja izolirala i detaljno analizirala. Destruktivni testovi se prvo provode tehnikama koje ne zahtijevaju obradu izoliranih čestičnih onečišćenja. U ovoj fazi analize, izolirana čestična onečišćenja nisu podvrgnuta značajnom tretmanu osim izolacije/filtriranja. Ukoliko je potrebna daljnja karakterizacija i dostupno je dovoljno materijala, izolirana čestična onečišćenja se mogu biokemijski obraditi.

Primjer pristupa u analizi čestičnih onečišćenja te slijed korištenja metoda koje se primjenjuju u Novartisu u Unterachu navedene su prema preferiranom redoslijedu u tablici 10.

Tablica 10. Pristup u analizi čestičnih onečišćenja, preuzeto iz (85)

TIPIČAN REDOSLIJED KARAKTERIZACIJE	
Stereomikroskopija za prepoznavanje morfoloških obrazaca	Podaci o veličini i osnovnoj morfologiji. Preporučuje se fotodokumentacija. Pomaže odlučiti treba li nastaviti s Ramanom, FT-IR-om ili LIBS-om.
Raman	Obično je Raman spektroskopija sljedeća metoda koja se primjenjuje (bez kontakta s proizvodom). Brza i jednostavna metoda bez zahtjevne pripreme uzorka.
ATR-FT-IR	ATR je brza i jednostavna tehnika bez zahtjevne pripreme uzorka. Nije tehnika analize tragova, relativno je velika površina uzorkovanja. Kontakt je neophodan u slučaju ATR-a, što povećava vjerojatnost gubitka čestice/vlakna.
LIBS s usporedbom spektra	Dobra metoda za metalne čestice. Treba ju koristiti u slučaju pojave sjajnih (metalnih) čestica pod mikroskopom. Destruktivna metoda.
TIPIČNE DODATNE METODE	
Svjetlosna (složena) mikroskopija	Svjetlosna mikroskopija pruža informacije o detaljnim optičkim karakteristikama (npr. indeksi loma, sposobnosti većeg povećanja)
HPLC	Za provjeru povezanosti čestičnih onečišćenja s aktivnim farmaceutskim sastojkom - pad u HPLC sadržaju (nakon taloženja, nestanak nečistoća). Često pojava čestičnih onečišćenja neće utjecati na sadržaj čak i ako su čestična onečišćenja povezana s aktivnim farmaceutskim sastojkom.
SEM/EDX	Za analizu elementarnog sastava, detaljna karakterizacija strukture (veće povećanje).
ICP-MS	Za traženje povišenih razina metalnih iona izravno u pregledanoj otopini. Centrifugiranje i ponovno otapanje radi traženja sadržaja metala.
RJEDE KORIŠTENE METODE ZBOG OGRANIČENOG MATERIJALA DOSTUPNOG ZA TESTIRANJE	
MS, NMR, X-zrake	Za čestična onečišćenja povezana s aktivnim farmaceutskim sastojkom. Za dobivanje informacije o molekularnoj težini i razlikovanje organsko-anorganske prirode (MS) i strukture (NMR, X-zrake).

Identifikacija obično počinje mikroskopskim pregledom. Uzorak se ispituje kako je primljen, obično pomoću stereomikroskopa. Nakon dobivanja preliminarnih podataka o morfologiji i veličini, analitičar može donijeti informiranu odluku hoće li nastaviti s naprednijim analitičkim tehnikama kao što su Raman, FT-IR (infracrvene spektroskopije s Fourierovom transformacijom) ili LIBS (spektroskopija laserski inducirane plazme). Na primjer, ako čestična onečišćenja izgledaju sjajno i metalno, naknadna analiza pomoću LIBS-a bila bi bolja opcija od FT-IR-a (85).

Raman spektroskopija, LIBS i infracrvena spektroskopija izvrsne su metode za identifikaciju jer su brze i zahtijevaju vrlo malu pripremu uzorka. Ove tehnike mogu dati informacije o kemijskom sastavu i slike koje se mogu koristiti za identifikaciju (87).

Raman spektroskopija je nedestruktivna tehnika koja se koristi za analizu kemijskog sastava čestičnih onečišćenja u parenteralnim proizvodima. Posebno je korisna za vodene tekuće injekcijske formulacije jer je neosjetljiva na prisutnost vode. Ramanova spektroskopija omogućuje brzu i jednostavnu analizu bez potrebe za opsežnom pripremom uzorka, budući da izolirana čestična onečišćenja nije potrebno sušiti. Ramanova spektroskopija je osjetljivija na funkcionalne skupine s velikom gustoćom elektrona i kristalne strukture od IR spektroskopije.

FT-IR spektroskopija naširoko se koristi za kvalitativnu i kvantitativnu analizu u farmaceutskoj industriji. Može identificirati funkcionalne skupine molekula i iskorištava jedinstvenost IR spektra uzorka uspoređujući ga s karakterističnim spektrima u biblioteci. Metoda prigušene totalne refleksije (ATR) je preferirana FT-IR tehnika, koja ne zahtijeva pripremu uzorka, ali čestice moraju biti u izravnom kontaktu s ATR kristalom, što ih može oštetiti (85).

IR spektroskopija je osjetljivija od Ramanove spektroskopije na funkcionalne skupine kao što su CH, NH, i OH. Kombinacija Raman i FT-IR metoda posebno je korisna jer su

komplementarne i mogu se sukcesivno koristiti na istoj filtriranoj čestici, pružajući opsežnije informacije o njezinom sastavu. Dakle, dostupnost obje navedene tehnike može pomoći u pronalaženju određenih komponenti koje mogu ukazati na točan izvor čestičnog onečišćenja (87).

LIBS je vrsta atomske emisijske spektroskopije i primjenjuje se za identifikaciju metalnih čestica ili elemenata u tragovima. Tipična primjena LIBS metode je za čestična onečišćenja koje izgledaju metalno pod mikroskopom, a nedostatak je taj što se radi o destruktivnoj metodi (85).

Metoda skenirajućeg elektronskog mikroskopa u kombinaciji s energodisperzivnim detektorom X-zraka (SEM-EDX) daje informacije o morfološkom i kemijskom sastavu. Priprema uzorka je minimalna, a filtrirani uzorci često se mogu izravno analizirati bez daljnjih manipulacija. EDX se uglavnom koristi za identifikaciju elemenata prisutnih u uzorcima. Ovisno o postavci instrumenta, otkrivaju se elementi s molekularnom težinom od berilija do urana (85).

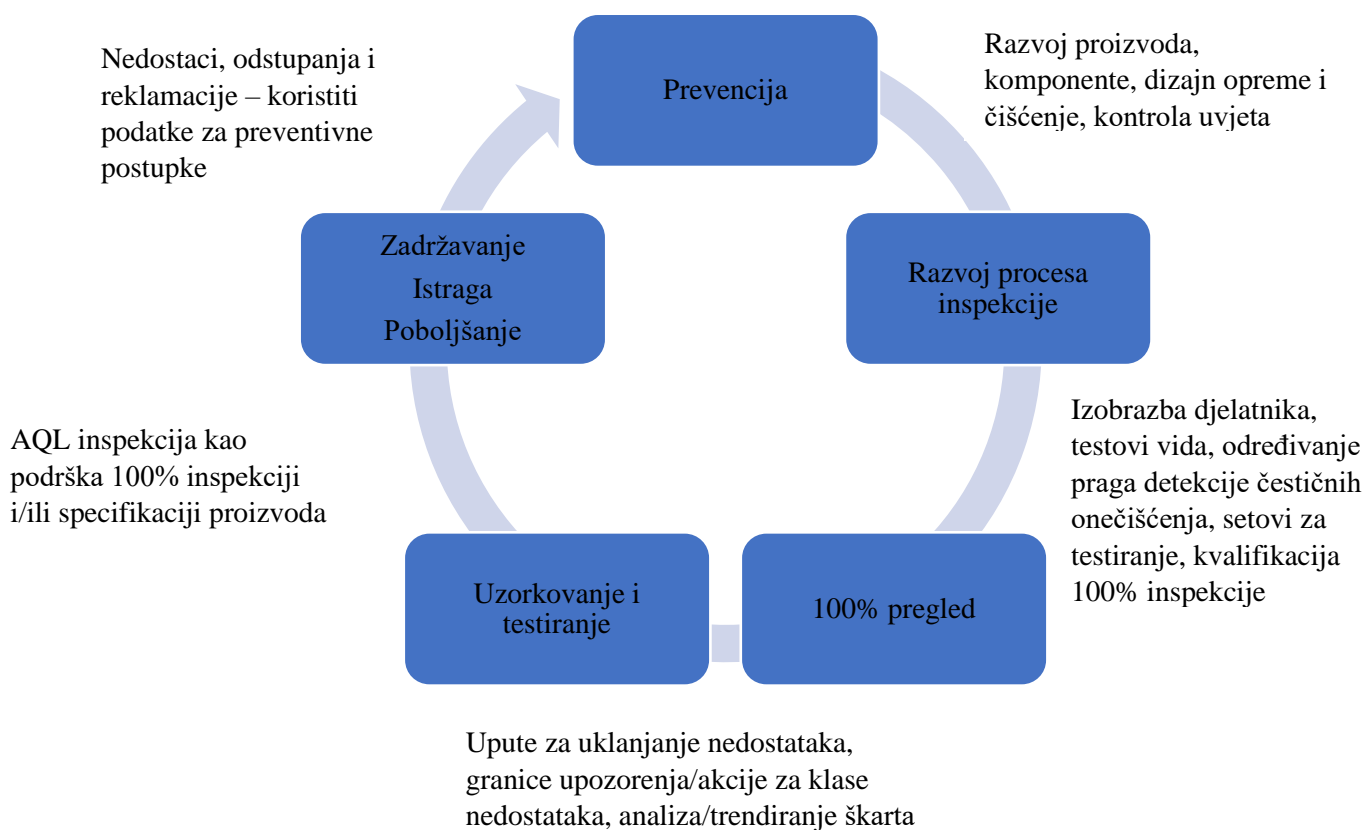
Spektrometrija masa uz induktivno spregnutu plazmu (ICP-MS) se prvenstveno koristi za analizu elementarnog sastava tekućih uzoraka. Uvođenjem nove Q3D smjernice za elementarne nečistoće, metoda postaje rutinska (85).

Druge tehnike mogu se koristiti od slučaja do slučaja u svrhu istrage. Novartisovi timovi za istraživanje čestičnih onečišćenja koristili su masenu spektroskopiju (MS) i NMR spektroskopiju u potrazi za čestičnim onečišćenjima povezanim s aktivnim farmaceutskim sastojkom. Preporučuje se i korištenje transmisivne elektronske mikroskopije (TEM) kao alternativu SEM-u za analizu tankih staklenih ljuskica u istraživanjima koja se odnose na delaminaciju stakla (85).

Budući da se s jednom metodom često ne mogu sa sigurnošću otkriti ključna svojstva čestičnih onečišćenja potrebna za njihovu identifikaciju, nužan je sveobuhvatan pristup koji uključuje kombinaciju više analitičkih tehnika.

3.6. KONCEPT ŽIVOTNOG CIKLUSA ZA ČESTIČNA ONEČIŠĆENJA U PARENTERALNIM LIJEKOVIMA

Koncept životnog ciklusa za čestična onečišćenja u parenteralnim lijekovima sustavan je i kontinuiran pristup koji obuhvaća cijeli životni vijek proizvoda, od dizajna i razvoja do nadzora nakon stavljanja lijeka na tržište. Primjer modela životnog ciklusa kontrole vidljivih čestičnih onečišćenja je prikazan na slici 8. Cilj ovog pristupa je osigurati da se parenteralni proizvodi dosljedno proizvode s prihvatljivim razinama čestičnih onečišćenja te da se identificiraju i rješavaju potencijalni rizici za sigurnost pacijenata (88).



Slika 8. Koncept životnog ciklusa za čestična onečišćenja u parenteralnim lijekovima, preuzeto iz (88)

3.6.1. **Prevenција čestičnih onečišćenja u fazi dizajna i razvoja proizvoda**

Tijekom ranih faza dizajna i razvoja proizvoda procjenjuju se karakteristike proizvoda, sustav zatvaranja spremnika i sva ograničenja stabilnosti koja bi mogla pridonijeti pojavi čestičnih onečišćenja. Neki od ključnih čimbenika za uspješan dizajn proizvoda su:

- **Pregled literature o sličnim formulacijama/spremnima** - učenje iz prethodnih iskustava pomaže u donošenju informiranih odluka tijekom dizajna proizvoda
- **Pregled prijavljenih osjetljivosti aktivnog sastojka** - ključno je za izbjegavanje interakcija koje bi mogle dovesti do stvaranja čestičnih onečišćenja ili nestabilnosti
- **Kompatibilnost formulacije sa spremnikom** - osiguravanje kompatibilnosti između formulacije i spremnika ključno je za sprječavanje interakcija
- **Čistoća komponenata** - odabir i čistoća aktivnih sastojaka i pomoćnih tvari ključni su za postizanje stabilne formulacije
- **Topljivost aktivnog sastojka i pomoćnih tvari** - razumijevanje karakteristika topljivosti aktivnih sastojaka i pomoćnih tvari pomaže u formuliranju homogenog proizvoda
- **Optimiziranje koncentracije proizvoda i održavanje odgovarajućeg pH** - važna su razmatranja za sprječavanje stvaranja čestičnih onečišćenja i održavanje stabilnosti proizvoda
- **Kritična koncentracija micela i potencijal oligomerizacije** - uzimanje u obzir kritične koncentracije micela i potencijala za oligomerizaciju pomaže u formuliranju stabilnih rješenja
- **Učinci spremnika** - procjena veličine površine spremnika, volumena proizvoda, prostora iznad otopine, prijenosa svjetlosti i kisika ključna je za smanjenje rizika
- **Vrsta formulacije i konačni sustav zatvaranja spremnika** - važni su za osiguravanje kompatibilnosti i stabilnosti proizvoda

- **Poznavanje karakteristika staklenih spremnika** - razumijevanje načina na koji se stakleni spremnici izrađuju, kontroliraju, steriliziraju i testiraju važno je za procjenu mogućnosti stvaranja staklenih lamela
- **Priprema konačnog proizvoda za isporuku** - pravilna priprema i rukovanje konačnim proizvodom ključni su za održavanje njegove stabilnosti
- **Razrjeđivanje proizvoda i stabilnost tijekom roka valjanosti** - ako je potrebno razrjeđivanje proizvoda prije primjene, treba osigurati da se slijede odgovarajući postupci razrjeđivanja. Potrebno je procijeniti stabilnost kako bi se održala kvaliteta proizvoda tijekom roka valjanosti

3.6.1.1. Prevencija intrinzičnih čestičnih onečišćenja

Razvojne studije bave se vjerojatnošću intrinzičnog stvaranja čestičnih onečišćenja, koje mogu potjecati od proizvoda, procesa ili sustava spremnika.

Karakteristike proizvoda lijeka, kao što su pH, ionska jakost, puferski sustav i metoda sterilizacije, mogu se koristiti za predviđanje intrinzičnog stvaranja čestičnih onečišćenja. Također treba uzeti u obzir vremensku i temperaturnu ovisnost ovih reakcija. Stakleni spremnici podliježu koroziji koja je 25 puta veća pri pH 8 nego pri pH 4 (52). Formulacija pH iznad 7, posebno s otopinama visoke ionske snage, potiče napad na unutarnju površinu stakla, što rezultira stvaranjem čestičnih onečišćenja (11).

Silikonsko ulje se dodaje u napunjene štrcaljke (eng. *prefilled syringes*) kako bi se olakšalo umetanje zatvarača i pomicanje štrcaljke. Samo minimalna količina silikona se treba koristiti jer višak može uzrokovati stvaranje kapljica na bočnim stijenkama spremnika i do prisutnosti raznih vidljivih polukrutih oblika unutar proizvoda. Silikon i druge hidrofobne tvari imaju sposobnost spajanja i aglomeracije s drugim česticama, što dovodi do stvaranja vidljivih čestičnih onečišćenja (11).

3.6.1.2. Ispitivanje stabilnosti proizvoda tijekom razvoja formulacije

Tijekom razvoja formulacije postoje dvije razine evaluacije stabilnosti proizvoda, a obje razine uključuju vizualni pregled spremnika kako bi se procijenile promjene u proizvodu.

U prvoj razini evaluacije stabilnosti provode se testovi u laboratoriju te se promatraju promjene u bistrini i boji te formiranje čestičnih onečišćenja u proizvodu. Cilj je pokazati generalnu kompatibilnost odabranih komponenti u formulaciji te ova razina evaluacije daje preliminarnu procjenu stabilnosti proizvoda. U ovoj fazi razvoja, otkrivanje ekstrinzičnih čestičnih onečišćenja općenito se ne smatra značajnim.

U drugoj, detaljnijoj razini evaluacije stabilnosti provodi se vizualni pregled proizvoda u skladu sa ICH (eng. *International Conference on Harmonisation*) smjernicama. Cilj ove razine evaluacije je identificirati sve katastrofalne promjene ili pojavu intrinzičnih vidljivih čestičnih onečišćenja povezanih s proizvodom. Otkrivanje manjih ili suptilnih razlika u tim spremnicima nije cilj u ovoj fazi razvoja. Skup spremnika se pažljivo priprema kako bi se isključile sva ekstrinzična čestična onečišćenja, a zatim se pregledavaju kako bi se identificirale sve jedinice s vidljivim nedostacima. Ukoliko se tijekom vizualnih pregleda otkriju neželjene promjene, poput stvaranja čestica, promjene boje, zamućenja u otopini ili problema sa spremnikom, započinje proces izolacije, karakterizacije i identifikacije. Identificiranje materijala odgovornih za promjene pomaže u određivanju temeljnog uzroka i omogućuje razvijanje poboljšanih formulacija za buduću upotrebu (11).

3.6.1.3. Karakterizacija inherentnih vidljivih čestičnih onečišćenja

Razvojne studije također bi trebale temeljito karakterizirati sva inherentna vidljiva čestična onečišćenja prisutna u proizvodu. Inherentna čestična onečišćenja treba opisati u regulatornoj prijavi i može se zahtijevati njihovo uključivanje u specifikaciju gotovog proizvoda kao karakteristiku izgleda proizvoda. Primjer takvog slučaja naveden je u bilješkama

uz EP monografiju za monoklonska antitijela za ljudsku upotrebu (EP 2031) koja prepoznaju da konačan proizvod “može sadržavati vidljive čestice proteina koji su svojstveni proizvodu”(86).

Ako se može dokazati da je razvoj formulacije izveden da minimizira prisutnost takve vidljive proteinske čestice, tada se rijetka pojava formiranja takvih čestičnih onečišćenja može uzeti u obzir kao prihvatljiv atribut kvalitete, nakon procjene rizika i zaključka da nema utjecaja na sigurnost i učinkovitost (86). U tablici 11 prikazani su primjeri proizvoda koji mogu sadržavati čestična onečišćenja.

Tablica 11 Primjeri proizvoda koji mogu sadržavati čestična onečišćenja, preuzeto iz (89)

Naziv lijeka	Djelatna tvar	6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom
Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	anakinra	Prije primjene vizualno pregledati otopinu na prisutnost čestica i promjenu boje. Smije se injicirati samo bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju koja može sadržavati neke prozirne do bijele amorfnе čestice porijeklom od lijeka. Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.
Yervoy 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju	ipilimumab	Yervoy koncentrat za otopinu za infuziju bistra je do lagano zamućena, bezbojna do blijedožuta tekućina i može sadržavati nešto (malo) čestica.
Keytruda 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju	pembrolizumab	U razrijeđenoj otopini mogu se vidjeti prozirne do bijele proteinske čestice
Stelara 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju	ustekinumab	Stelara je bistra do blago opalescentna (ima biserni sjaj), bezbojna do svijetložuta otopina za injekciju. Otopina može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Rana identifikacija i karakterizacija inherentnih čestičnih onečišćenja omogućuje razvijanje prikladnih metoda ručnog ili automatiziranog vizualnog pregleda za razlikovanje inherentnih od ostalih čestičnih onečišćenja.

3.6.2. Prevencija čestičnih onečišćenja u rutinskoj proizvodnji

Kako je detekcija vidljivih čestičnih onečišćenja probabilistički proces, proizvođač se u rutinskoj proizvodnji ne može osloniti samo na vizualni pregled za potpuno uklanjanje neispravnih jedinica. Stoga, proizvođač treba uspostaviti i optimizirati postupke koji minimiziraju unošenje i stvaranje čestičnih onečišćenja tijekom proizvodnje. To uključuje identifikaciju i kontrolu potencijalnih izvora, kao što su oprema i okoliš. Proizvodni pogoni, oprema i komponente moraju biti prikladni za sprječavanje kontaminacije, a istovremeno dopuštati odgovarajuće održavanje, čišćenje i rad.

Na primjer, kako bi se spriječila kontaminacija proizvoda čestičnim onečišćenjima koje nose mikroorganizme, koriste se HEPA filteri zraka, čišćenje, održavanje zidova i stropova, dobra praksa odijevanja i obuka operatera. Moraju se uspostaviti pisani postupci za prijem, identifikaciju, skladištenje, rukovanje, ispitivanje, karantenu, uzorkovanje, testiranje, sprječavanje kontaminacije te odobrenje/odbijanje sirovina (88).

3.6.2.1. Kontrola aktivnih farmaceutskih sastojaka i ostalih sirovina

Dobavljači aktivnih farmaceutskih sastojaka i ostalih ulaznih sirovina trebali bi kontrolirati svoje procese kako bi smanjili prisutnost stranih čestičnih onečišćenja. Svojstva svake sirovine korištene u formulaciji lijeka treba temeljito procijeniti u pogledu njihovog potencijalnog opterećenja stranim čestičnim onečišćenjima u subvidljivom i vidljivom području. Također bi trebali biti dostupni podaci o rezultatima kontrolnih testova svake serije ulazne sirovine s ciljem osiguranja transparentnosti i sukladnosti sa standardima kvalitete. Kontrole dobavljača sirovina i interne procesne kontrole bitne su za smanjenje opterećenja proizvoda čestičnim onečišćenjima (8).

3.6.2.2. Uklanjanje čestičnih onečišćenja pranjem komponenti

Svaki korak u procesu pranja i ispiranja staklenih spremnika treba ocijeniti u pogledu sposobnosti smanjenja čestičnih onečišćenja. Korištenjem statističkih planova uzorkovanja

treba dokazati smanjenje subvidljivih i vidljivih čestičnih onečišćenja tijekom razvoja i validacije ciklusa pranja.

Čestice stakla iz spremnika razbijenih tijekom procesa pranja mogu onečistiti susjedne, inače čiste spremnike. Potrebno je propisati način čišćenja linije kako bi se uklonio slomljeni spremnik i propisati uklanjanje dovoljnog broja susjednih spremnika unutar određenog radijusa kako bi se spriječila daljnja kontaminacija česticama stakla (8).

Na isti način također treba procijeniti svaki korak procesa pranja i ispiranja elastomernih komponenata. Tijekom proizvodnje elastomernih komponenata ponekad na njima zaostaje višak materijala. Taj višak se može osloboditi tijekom njihovog kontakta s procesnom opremom, transporterima, zdjelama ili međusobno, a prije zatvaranja napunjene jedinice.

Ljepljiva priroda elastomernih zatvarača može omogućiti česticama ili vlaknima da ostanu pričvršćeni za njegovu površinu nakon pranja i pri kontaktu s površinama u procesu punjenja. Također, elastomeri često imaju duboku šupljinu u unutrašnjosti zatvarača u kojoj se mogu nalaziti različite vrste čestičnih onečišćenja, koje bi se mogle otpustiti u proizvod nakon što se jedinica zatvori (8).

Stoga, za elastomerne komponente se trebaju uspostaviti jasni zahtjevi za količine čestičnih onečišćenja te definirane postupke ispitivanja i inspekcije koji moraju biti provedeni nakon pranja, silikonizacije, sterilizacije i sušenja.

3.6.2.3. Rukovanje proizvodnom opremom

Priprema opreme i rukovanje njome podcjenjuju se kao izvor čestičnih onečišćenja koje se uvode u proizvodni proces (8). Pravilno čišćenje, sterilizacija i rukovanje opremom ključni su za osiguranje kvalitete i sigurnost konačnog proizvoda.

Tijekom rukovanja opremom i pranja, ključno je smanjiti rizik od čestica, vlakana i kontaminacije koja potječe od operatera (npr. dlake, stanice kože) korištenjem odgovarajućih odijela, uključujući kapuljače i naočale.

Važno je minimizirati ponovno taloženje čestičnih onečišćenja na površinama nakon čišćenja. Stoga, očišćenu i steriliziranu opremu treba zaštititi HEPA-filtriranim, jednosmjernim protokom zraka. Celulozna vlakna su jedna od najčešćih vrsta čestičnih onečišćenja pronađenih u proizvodnom okruženju parenteralnih lijekova i u samim lijekovima (11). Preporučuje se omatati očišćenu opremu materijalima koji ne sadrže celulozu kako bi se izbjegla kontaminacija vlaknima tijekom sterilizacije ili skladištenja (8).

Procesi koji koriste košare ili tacne se trebaju pratiti radi stvaranja metalnih čestica. Potrebno je propisati postupke održavanja navedene opreme i pregledavati ih na istrošenost i brazde, koji mogu biti izvor čestičnih onečišćenja. Za učinkovitu kontrolu može biti potrebno periodično čišćenje, poliranje i/ili obnavljanje površine.

Tuneli za depirogenizaciju također trebaju imati rutinski program održavanja s propisanim periodičnim čišćenjem, inspekcijom i zamjenom dijelova koji se mogu istrošiti i stvarati čestična onečišćenja. Kontakt staklo-staklo i staklo-metal treba svesti na minimum gdje je to moguće kako bi se smanjilo slabljenje staklene površine i povećao rizik od naknadnog loma (11).

Pravilno postavljanje i podešavanje igli za doziranje važno je za sprječavanje udaraca igle u spremnik pri čemu se mogu generirati čestična onečišćenja. Važno je razmotriti dizajn pumpe i kompatibilnost s otopinom, pri čemu klipne pumpe metal-metal imaju veći potencijal za stvaranje metalnih čestica u usporedbi s drugim vrstama klipnih pumpi. Peristaltičke pumpe moraju se nadzirati radi stvaranja čestica iz silikonske cijevi, osobito s agresivnim otopinama

ili suspenzijama, budući da trenje u području peristaltičkog valjka može oštetiti cijev, što dovodi do stvaranja čestičnih onečišćenja (11).

Svi otvoreni procesni koraci, poput vaganja aktivnih i pomoćnih farmaceutskih sastojaka, trebaju se provoditi u odgovarajuće kontroliranom okruženju kako bi se smanjio rizik od unošenja čestičnih onečišćenja. Izradu parenteralnih lijekova treba izvoditi u zatvorenom sustavu ili pod uvjetima laminarnog strujanja zraka kako bi se smanjio unos čestica i vlakana tijekom procesa. Oprema koja se koristi u fazama izrade i doziranja, kao što su posude, pumpe, igle za doziranje, filteri, crijeva i cijevi, treba biti pripremljena u odgovarajućim uvjetima (8).

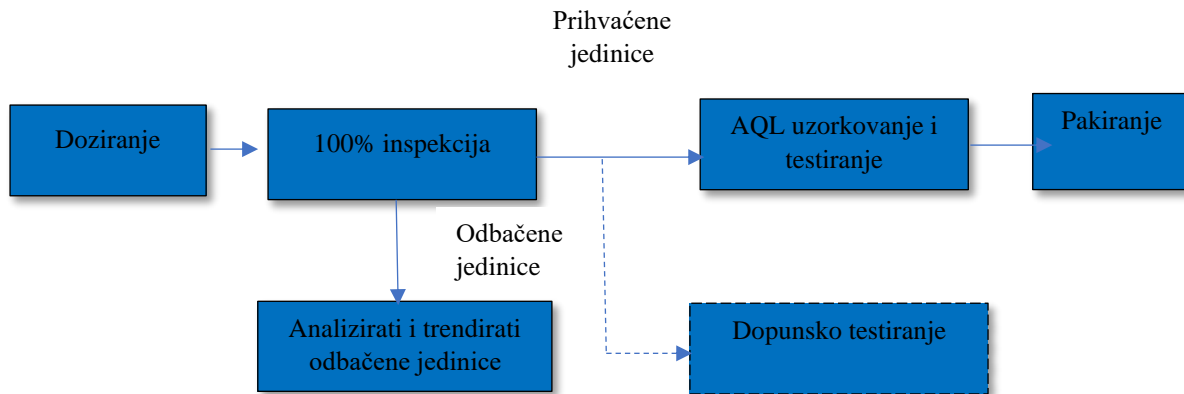
Ispravno pozicioniranje operatera i izbjegavanje otvorenih spremnika važno je u dobrim praksama aseptičkog punjenja kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija. Isti ti principi pomažu smanjiti prijenos čestičnih onečišćenja na otvorene spremnike i izložene elastomerne zatvarače.

Sve radnje u području doziranja koje bi mogle generirati čestična onečišćenja, kao što su intervencije operatera, zastoji transportnog sustava, uzorkovanje tijekom procesa te događaji poput loma stakla i čišćenje linije trebaju biti temeljito dokumentirani. Ova je dokumentacija ključna za kasnija istraživanja uzroka u slučaju pojave problema s čestičnim onečišćenjima.

3.6.3. Razvoj procesa vizualne inspekcije

Detekcija vidljivih čestičnih onečišćenja je statistički proces i u rutinskoj praksi granica detekcije ovisi o pojedinačnom operateru, sustavu inspekcije, vremenu pregledavanja, svojstvima čestice kao što su morfologija i njihov broj, svojstvima otopine kao što su viskoznost, reologija, opalescencija i indeks refrakcije otopine te drugim čimbenicima poput svojstava primarnog spremnika (npr. veličina spremnika, oblik) (86). Tijekom inspekcije, osim vidljivih čestičnih onečišćenja, također se provjeravaju ostali nedostaci poput promjene boje ili bistrine, oštećenja ili onečišćenja spremnika. Tipičan tijek procesa inspekcije vidljivih čestičnih

onečišćenja prikazan je na slici 9. Pregled svakog spremnika trebao bi se obaviti prije označavanja kako bi se omogućio nesmetan pogled na spremnik i njegov sadržaj.



Slika 9. Tipični dijagram toka procesa, preuzeto iz (11)

Inspekcija vidljivih čestičnih onečišćenja provodi se nakon doziranja, jednom od tri metode pregleda: manualnom, poluautomatskom ili automatskom. Za određenu metodu pregleda i kombinaciju proizvod/spremnik potrebno je definirati granicu detekcije čestičnih onečišćenja. Studije praga detekcije obično su prvi korak u procjeni učinkovitosti bilo koje metode inspekcije. U dobro osmišljenom i kvalificiranom sustavu vizualne inspekcije većina nedetektiranih čestičnih onečišćenja će biti manja od $200\mu\text{m}$ (11).

Osoblje uključeno u proces vizualne inspekcije mora proći rutinske preglede vida, obuku za obavljanje vizualnog pregleda te mora biti kvalificirano. Zbog toga je potrebno formirati setove uzoraka koji sadrže različite nedostatke, a koji se koriste u početku za inicijalnu kvalifikaciju i kasnije za periodičku rekvalifikaciju ljudskih inspektora. Ovi ispitni setovi također se mogu koristiti za izravnu usporedbu s poluautomatskim ili automatskim metodama inspekcije.

U idealnim uvjetima može biti teško pronaći čestična onečišćenja i druge nedostatke čak i u prozirnim parenteralnim otopinama doziranim u prozirne spremnike. Stoga se dopunsko

destruktivno testiranje zahtjeva nad parenteralnim lijekovima koji su teško pregledni zbog karakteristika spremnika ili samog proizvoda.

Općenito, dobro osmišljen i validiran postupak vizualnog pregleda, uz podršku obučenog osoblja i odgovarajuće opreme, ključan je za osiguranje sigurnosti, kvalitete i učinkovitosti parenteralnih proizvoda (88).

3.6.4. 100% vizualni pregled

Prema zahtjevima farmakopeje i trenutne Dobre proizvođačke prakse, svaka pojedinačna jedinica parenteralnog proizvoda se mora vizualno pregledati s ciljem detekcije različitih nedostataka, uključujući prisutnost vidljivih čestičnih onečišćenja (83).

Prikladno je definirati više klasa nedostataka specifičnih za proizvod, npr.

- kritični nedostaci: mogu uzrokovati nedostatak sterilnosti, integritet spremnika ili uzrokuju štetu pacijentima
- veliki nedostaci: mogu promijeniti sadržaj ili funkciju proizvoda.
- manji nedostaci: nedostaci koji ne utječu na zdravlje pacijenta ili proizvod (90).

Jedinice koje su odbijene tijekom 100% vizualnog pregleda potrebno je trendirati. Na temelju analize trendova treba definirati ograničenje za svaku klasu nedostatka. Prekoračenje propisane granice inicira pokretanje istrage, što osigurava kvalitetu i ujednačenost serija zbog ranog otkrivanja potencijalnih problema.

100% vizualni pregled izvodi se jednom od tri metode:

- **Manualni pregled** temelji se na ljudskoj vidnoj oštrini, sposobnosti inspektora da razlikuje sukladne od nesukladnih spremnika i sposobnosti uklanjanja nesukladne jedinice

- **Poluautomatski vizualni pregled** kombinira automatizirano rukovanje spremnika s ljudskim pregledom i donošenjem odluke o prihvaćanju ili odbijanju spremnika. Ovi sustavi često koriste pokretnu traku opremljenu valjcima za transport spremnika ispred inspektora unutar inspekcijskog kabineta ili postaje
- **Automatizirani vizualni pregled** kombinira automatizirano rukovanje spremnikom s elektroničkim očitavanjem izgleda proizvoda. Spremnike koji ne zadovoljavaju unaprijed programirane kriterije prihvatljivosti stroj automatski odbija

Središnji element kvalifikacije potpunog automatiziranog inspekcijskog sustava trebala bi biti provjera da je automatizirani sustav barem jednako dobar kao ljudski inspektor (bez korištenja povećanja) s obzirom na stope otkrivanja nedostataka (90).

Automatizirani i poluautomatizirani procesi inspekcije mogu imati prednosti u smislu povećane brzine pregleda, smanjenog broja potrebnih djelatnika i potencijal za iskorištavanje umjetne inteligencije u svrhu poboljšanja procesa inspekcije. Oprema koja se koristi za automatiziranu ili poluautomatiziranu inspekciju trebala bi obavljati svoju predviđenu funkciju na zadovoljavajući način u skladu s propisanim zahtjevima te je potrebno čuvati pisane zapise o rutinskim provjerama kalibracije opreme i verifikaciji učinkovitosti (88).

3.6.5. Uzorkovanje i testiranje

Nakon 100% pregleda jedinica kroz proces inspekcije, od prihvaćenih jedinica uzima se statistički valjan uzorak. Tipični planovi uzorkovanja koji se koriste mogu se pronaći u standardu ANSI/ASQ Z1.4 (91). Ovaj uzorak može biti slučajni uzorak ili reprezentativni uzorak uzet u fiksnim vremenskim intervalima (11).

Svrha uzorkovanja je potvrditi da su preventivne mjere i 100%-tni postupak inspekcije, bilo manualni, poluautomatizirani ili potpuno automatizirani, učinkoviti prije nego što se serija pusti na tržište (88). Omogućuje procjenu cjelokupnog učinka inspekcijskog procesa i kvalitete određene serije u usporedbi s unaprijed definiranim kriterijima prihvaćanja.

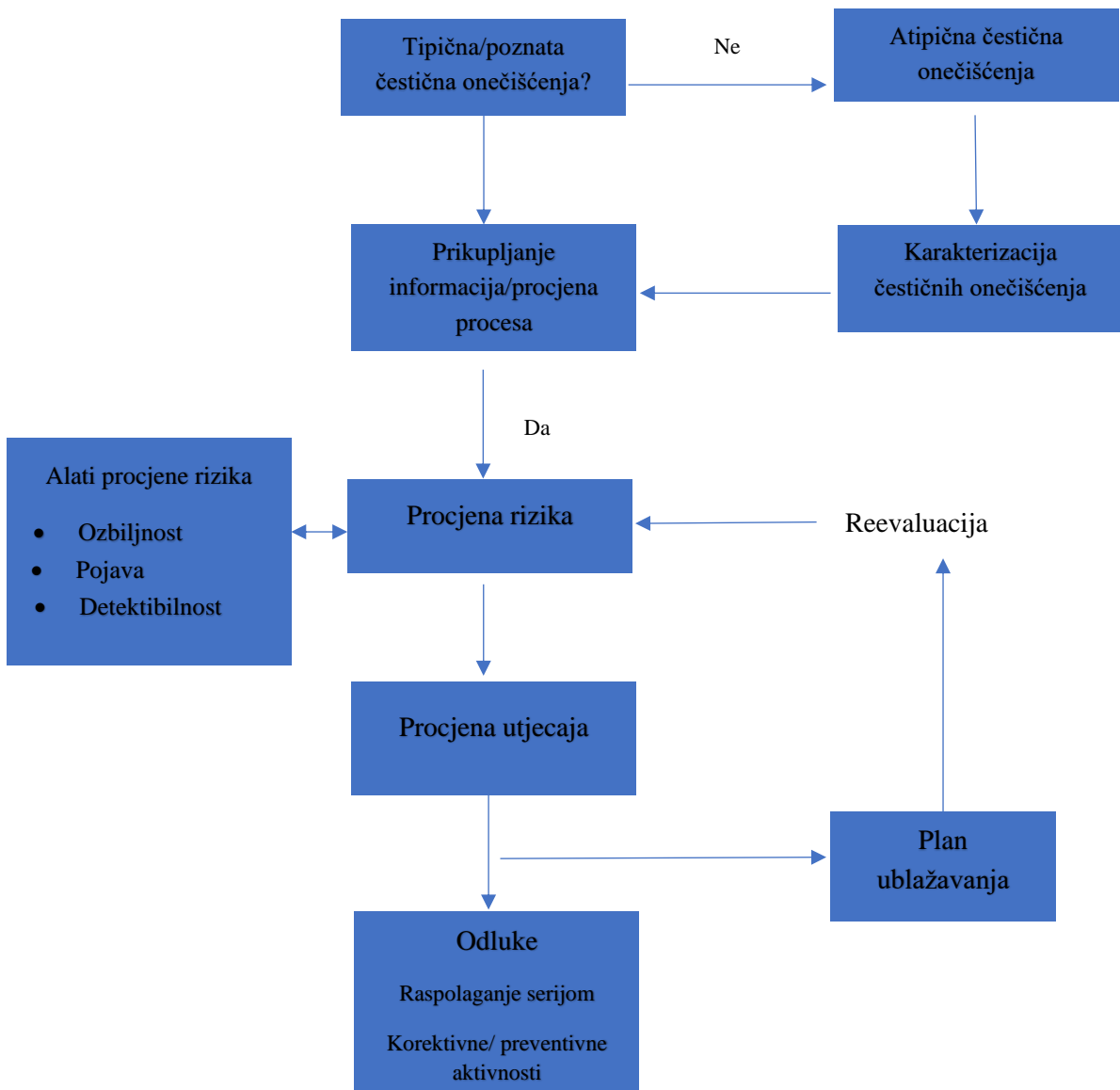
Različite kategorije nedostataka imaju različite AQL vrijednosti (eng. *Acceptance Quality Limit*), ovisno o njihovoj kritičnosti. Kritičnim defektima, koji predstavljaju najveći rizik za pacijente, dodjeljuju se vrlo niske AQL vrijednosti. U mnogim slučajevima, prihvatljivi broj kritičnih nedostataka u uzorku može biti nula. Nedostaci koji predstavljaju manji rizik za pacijente, imaju manje stroge, odnosno više AQL vrijednosti. Stoga se može tolerirati njihov pronalazak u pregledanom uzorku, ako njihov broj ne prelazi propisanu vrijednost. Tablica 12 prikazuje raspon AQL vrijednosti koje se obično koriste za procese vizualnog pregleda (11).

Tablica 12. AQL vrijednosti za procese vizualnog pregleda

Kategorija nedostatka	AQL raspon (%)
Kritičan	0,010–0,10
Značajni	0.10–0.65
Manje značajni	1.0–4.0

3.6.6. Zaustavljane procesa, istraga i poboljšanje procesa

Životni ciklus sprječavanja čestičnih onečišćenja počinje tijekom razvoja proizvoda, nastavlja se tijekom kontrole proizvodnog okruženja i same proizvodnje serija te provedbi procesa vizualnog pregleda. Dobivene informacije kroz proces inspekcije se zatim ocjenjuju i koriste kako bi spriječili buduća odstupanja. Ako se u jedinici, odbijenoj tijekom 100% vizualnog pregleda ili AQL inspekcije, pronađu vidljiva čestična onečišćenja, ili rezultati analize subvidljivih čestičnih onečišćenja ne odgovaraju zahtjevu, pokreće se istraga. Istraživanja općenito slijede sličan tijek prikazan na slici 10.



Slika 10. Tijek istrage , preuzeto iz (92)

Obično je prvi korak u istrazi kategorizacija čestičnog onečišćenja kao tipičnog (povezanog s procesom) ili kao atipičnog. Promatranje atipičnih čestičnih onečišćenja često zahtijeva daljnju karakterizaciju. Drugi korak je prikupljanje dodatnih podataka, npr. o bilo kojim odstupanjima ili kvarovima, kao što su problemi s komponentama serije (npr. čepovi, spremnici, sirovine). Istraga se može proširiti na druge serije koje bi mogle biti povezane s istim kvarom ili odstupanjem.

Sljedeća faza je procjena rizika koja se sastoji od procjene detektabilnosti, kritičnosti identificiranog čestičnog onečišćenja i vjerojatnosti njegove pojave. Zatim se prelazi na procjenu utjecaja na kvalitetu proizvoda i sigurnost pacijenta. Donosi se odluka o proizvedenim serijama te proizvođači mogu poduzeti korektivne i preventivne radnje kojima se unaprjeđuje proces i sprječava pojava sličnih problema u budućnosti.

Proizvođači moraju uspostaviti pisane procedure za postupanje s usmenim i pisanim reklamacijama i voditi evidenciju svih reklamacija koje se odnose na čestična onečišćenja. Također se moraju uspostaviti pisani postupci za povlačenja serija kako bi se utvrdilo trebaju li se napraviti bilo kakve promjene u utvrđenim specifikacijama, proizvodnim ili kontrolnim procesima (88).

Provedbom životnog ciklusa inspekcije čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima, proizvođači mogu osigurati sustavan pristup održavanju kvalitete proizvoda, smanjenju rizika od kontaminacije i kontinuiranom poboljšanju svojih procesa.

4. RASPRAVA

Parenteralna primjena lijekova osigurava brz početak djelovanja i točnu dozu, što je ključno u hitnim i po život opasnim situacijama. Međutim, najveći problem kod parenteralne primjene lijekova je mogućnost kontaminacije jer lijekovi ulaze izravno u krvotok i ne prolaze kroz prirodne obrambene mehanizme tijela.

Prisutnost čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima predstavlja značajan problem te je, uz nedostatak osiguranja sterilnosti, jedan od vodećih uzroka povlačenja proizvoda s tržišta posljednjih godina.

Povlačenje proizvoda zbog čestičnih onečišćenja ima značajan negativan učinak na farmaceutske tvrtke. Proces povlačenja uključuje identifikaciju kontaminiranih serija proizvoda i njihovo povlačenje s tržišta kako bi se spriječilo nanošenje štete pacijentima. Ovaj proces može biti dugotrajan, intenzivan i skup. Potrošači bi mogli oklijevati u budućnosti koristiti proizvode određenog proizvođača, što može imati dugoročne učinke na prihode tvrtke i njen položaj na tržištu. Dodatno, pojačan nadzor regulatornih agencija nakon incidenta kontaminacije stavlja dodatni pritisak na proizvođače lijekova. Moraju pokazati da su poduzeli odgovarajuće korektivne radnje i uložili u mjere kontrole i osiguranja kvalitete kako bi spriječili slične probleme u budućnosti. To može zahtijevati dodatna ulaganja u opremu, testiranje, osoblje i edukaciju.

Važno je napomenuti da su čestična onečišćenja parenteralnih lijekova problem u cijeloj farmaceutskoj industriji zbog čega je pokrenut projekt nazvan *Achieving "Zero" Defects for Visible Particles in Injectables*. Nula je namjerno stavljena pod navodnike, jer unatoč stalnim naporima farmaceutske industrije da unaprijedi kvalitetu i sigurnost parenteralnih lijekova, trenutno ne postoji dostupna tehnologija koja može zaustaviti ili ukloniti apsolutno sva čestična onečišćenja iz proizvoda.

Shvaćanje važnosti kontrole čestičnih onečišćenja potaknulo je uspostavljanje smjernica i propisa u različitim farmakopejama. Europska, Japanska i Američka farmakopeja dijele sljedeću standardiziranu definiciju čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima: "*Čestice u injekcijama i parenteralnim infuzijama sastoje se od stranih pokretnih neotopljenih čestica, osim mjehurića plina, nenamjerno prisutnih u otopinama*". Ovo usklađivanje omogućuje jednostavnije i učinkovitije procese kontrole kvalitete, osiguravajući da proizvodi ispunjavaju zahtjeve sigurnosti i učinkovitosti bez obzira na regiju u kojoj se isporučuju.

Čestična onečišćenja se dijele na dvije široke kategorije: vidljive i subvidljive, a apsolutna granica vidljivosti ovisi o uvjetima ispitivanja i prirodi čestičnih onečišćenja. Čestična onečišćenja veća od 100 µm općenito se smatraju vidljivim, dok je prag za rutinsku, pouzdanu detekciju (vjerojatnost detekcije $\geq 70\%$) pojedinačnih vidljivih čestičnih onečišćenja često blizu 150 µm u promjeru.

Kako je proces detekcije vidljivih čestičnih onečišćenja probabilistički, za vidljiva čestična onečišćenja zahtjev je da ih parenteralni lijek praktički ne sadrži, dok se zahtjevi za subvidljiva čestična onečišćenja u pojedinim vrstama farmaceutskih proizvoda razlikuju, ovisno o njihovom putu primjene, ciljanoj upotrebi i formulaciji.

Čestična onečišćenja se također mogu kategorizirati u tri vrste na temelju njihova podrijetla i prisutnosti u formulaciji. Ekstrinzične su definirane kao one koje nisu dio formulacije, spremnika ili proizvodnog procesa, već su neočekivane i strane. Intrinzična čestična onečišćenja su ona koja nastaju iz izvora povezanih s formulacijom, spremnikom ili proizvodnim procesom. Inherentne su definirane kao materijali koji se očekuju od formulacije lijeka i stoga predstavljaju prihvaćenu karakteristiku proizvoda.

Razumijevanje potencijalnih zdravstvenih rizika povezanih s čestičnim onečišćenjima u parenteralnim lijekovima ključno je za osiguranje sigurnosti pacijenata i kvalitete proizvoda.

Kako se iz etičkih razloga ne provode studije na ljudima, podaci o učincima čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima dobiveni su iz in vitro studija, studija na životinjama, izvješća o ljudskim slučajevima i malih opservacijskih studija.

Smatra se da kontaminacija parenteralnih lijekova vidljivim čestičnim onečišćenjima može uzrokovati ozbiljne posljedice: na sustavnoj razini infekciju te vensku i arterijsku emboliju; mikroskopske emboluse, apscese i granulome u visceralnim organima; flebitis, upalne reakcije, granulome i infekcije na mjestima ubrizgavanja. Predviđanje točnog kliničkog ishoda može biti izazovno jer ovisi o više faktora, poput puta primjene, veličini i broju te karakteristikama pacijenata zbog čega učinci mogu varirati od neprimjetnih, asimptomatskih do dugoročnih zdravstvenih posljedica.

Nakon intravenozne primjene veća čestična onečišćenja će zaostati u plućnim kapilarama, a manja će proći kroz pluća i taložiti se u organima kao što su jetra i slezena, gdje se prerađuju fagocitnim stanicama retikuloendotelnog sustava.

U mnogim slučajevima okluzija krvne žile neće izazvati klinički učinak jer neka tkiva ili organi imaju opsežnu krvožilnu mrežu tako da brojne žile mogu hraniti isto tkivo. Manja čestična onečišćenja sposobna začepiti terminalne arterijske žile mogu biti štetnije od većih čestičnih onečišćenja zbog smanjene kolateralne opskrbe krvlju na zahvaćenom tkivu.

Intramuskularno i supkutano primijenjeni lijekovi koji sadrže čestična onečišćenja općenito imaju minimalan utjecaj na zdravlje pacijenata. Ne očekuje se da supkutana primjena malih, inertnih, sterilnih čestičnih onečišćenja izazove klinički značajnu reakciju osim manje iritacije ili malog granuloma.

Drugi putevi primjene, kao što su intratekalni, epiduralni, intraokularni i intrakranijalni, kako se isporučuju izravno u različite dijelove tijela, imaju različite rizike koje treba uzeti u obzir prilikom ocjenjivanja ključnih atributa kvalitete tijekom razvoja proizvoda.

Kod parenteralne primjene čestično onečišćenje mora biti dovoljno malo (ili deformabilno) da prođe kroz iglu. Vjerojatnost detekcije vidljivih čestičnih onečišćenja raste s veličinom te pod idealnim uvjetima obično prelazi 95% za čestična onečišćenja veličine 200 μm i veće. Posljedično, proizvod je ili odbijen tijekom proizvodnje ili pronađen tijekom pripreme doze i odbačen. Stoga će čestična onečišćenja koje se na kraju ubrizgavaju biti na granici ili ispod granice detekcije kvalificiranog vizualnog pregleda. Vjerojatno je da u većini slučajeva izloženost subvidljivim čestičnim onečišćenjima predstavlja veći rizik nego makroskopskim, budući da će se subvidljiva čestična onečišćenja ubrizgavati sa svakom primjenom te stoga sveobuhvatna procjena rizika treba obuhvatiti i vidljiva i subvidljiva čestična onečišćenja.

Oblik čestičnog onečišćenja može biti jednako važan kao i njihova veličina što je pokazala studija koja je procjenjivala utjecaj intravenozno ubrizganih celuloznih vlakna veličine 30 μm i celuloznih mikrosfera veličine 40 do 60 μm na kunićima. Kunići su uginuli nakon primjene celuloznih vlakna zbog akutnog toksičnog odgovora uzrokovanog plućnom embolijom. Nasuprot tome, celulozne mikrosfere, iako zarobljene u plućima, nisu izazvale nuspojave i svi kunići preživjeli su do završetka studije.

Unatoč primjeni procijenjenih 15 milijardi doza parenteralnih lijekova svake godine, nisu pronađena izvješća o štetnim događajima koji su izravno povezani s ubrizgavanjem pojedinačnih vidljivih čestičnih onečišćenja. Malo je vjerojatno da male količine inertnih čestičnih onečišćenja uzrokuju klinički značajnu štetu pacijentu .

Međutim, procjenjuje se da pacijenti u jedinicama intenzivne njege mogu primiti više od milijun ubrizganih čestičnih onečišćenja većih od 2 μm dnevno zbog kritičnog zdravstvenog stanja koje često zahtijeva kontinuiranu infuziju parenteralnih otopina.

Pojedine populacije pacijenata mogu imati različite rizike za razvoj štetnih događaja nakon izlaganja kontaminiranim parenteralnim lijekovima. Čimbenici rizika uključuju dob (npr. pedijatrijski i stariji pacijenti), osobnu ili obiteljsku povijest trombofilije, veliki kirurški zahvat, rak, traumu, podležeću infekciju, autoimunu bolest, kasni stadij vaskulitisa povezanog s dijabetesom, pretilost i pušenje.

S obzirom na nemogućnost uklanjanja apsolutno svih kontaminiranih jedinica, prihvaćen je koncept životnog ciklusa čestičnih onečišćenja. Taj pristup obuhvaća prevenciju čestičnih onečišćenja u fazama razvoja i proizvodnje, kontrolu čestičnih onečišćenja tijekom proizvodnje te stalno poboljšanje procesa korištenjem informacija dobivenim trendiranjem odbačenih jedinica tijekom vizualnog pregleda ili prema povratnim informacijama dobivenim nakon reklamacija ili povlačenja lijeka.

Tijekom ranih faza dizajna i razvoja lijeka procjenjuju se svi čimbenici koji utječu na stvaranje čestičnih onečišćenja. Osiguravanje kompatibilnosti između formulacije i spremnika ključno je za sprječavanje interakcija koje bi mogle dovesti do stvaranja čestičnih onečišćenja. Primjerice, poznato je da stakleni spremnici podliježu koroziji koja je 25 puta veća pri pH 8 nego pri pH 4.

Razvojne studije bave se i vjerojatnošću intrinzičnog stvaranja čestičnih onečišćenja. Karakteristike proizvoda lijeka, kao što su pH, ionska jakost, puferski sustav i metoda sterilizacije, mogu se koristiti za predviđanje intrinzičnog stvaranja čestičnih onečišćenja.

Ponekad se njihovo prisustvo ne može izbjeći u formulacijama, npr. kod terapijskih proteina. Ako se može dokazati da je razvoj formulacije izveden da minimizira prisutnost vidljivih proteinskih čestičnih onečišćenja, tada se rijetka pojava formiranja takvih inherentnih čestičnih onečišćenja može uzeti u obzir kao prihvatljiv atribut kvalitete, ukoliko se nakon procjene rizika zaključi da nemaju utjecaja na sigurnost i učinkovitost.

Prevenција čestičnih onečišćenja u rutinskoj proizvodnji se ne može osloniti samo na vizualni pregled za potpuno uklanjanje neispravnih jedinica. Stoga, proizvodni pogoni, oprema i komponente moraju biti prikladni za sprječavanje čestičnih onečišćenja. Proizvođač treba uspostaviti i optimizirati postupke koji minimiziraju unošenje i stvaranje čestičnih onečišćenja tijekom proizvodnje. To obuhvaća upotrebu sirovina određene kvalitete, uklanjanje čestičnih onečišćenja pranjem komponenti poput spremnika i zatvarača te pranjem i održavanjem opreme. Svi procesni koraci, poput vaganja sirovina, izrada otopine i doziranja trebaju se provoditi u odgovarajuće kontroliranom okruženju kako bi se smanjio rizik.

Dobro osmišljen i validiran postupak vizualnog pregleda, manualni, poluautomatski ili automatski, uz podršku obučenog osoblja i odgovarajuće opreme, važan je za osiguranje sigurnosti, kvalitete i učinkovitosti parenteralnih proizvoda. Svaka pojedinačna jedinica parenteralnog proizvoda se mora vizualno pregledati s ciljem detekcije različitih nedostataka, uključujući prisutnost vidljivih čestičnih onečišćenja. Nedostatke je potrebno kategorizirati s obzirom na njihovu kritičnost. U slučaju vidljivih čestičnih onečišćenja u injekcijama koje se pojavljuju u jedinicama proizvedenim u kvalificiranom proizvodnom procesu usklađenim s cGMP-om, vidljiva čestična onečišćenja treba općenito okarakterizirati kao "veliki" nedostatak. Ova klasifikacija je u skladu s USP <790> i pruža razinu rizika razmjernu suvremenoj proizvodnji i mogućnostima inspekcije. Međutim, ukoliko rizik za pacijenta pada na viši kraj spektra rizika (tj. neonatalna populacija, ishemijsko tkivo, itd.), tada treba klasificirati vidljiva čestična onečišćenja kao "kritični" nedostatak i usvojiti prilagođeni plan inspekcije i uzorkovanja.

Nakon 100% pregleda, od prihvaćenih jedinica uzima se statistički valjan uzorak. Svrha uzorkovanja je potvrditi da su preventivne mjere i 100%-tni postupak inspekcije učinkoviti. Određeni proizvodi koji su teško pregledni zbog svojstava spremnika ili same formulacije, prije

puštanja na tržište zahtijevaju još provedbu dodatnih destruktivnih testova na određenom broju uzoraka.

Ako se u procesu proizvodnje pronađu vidljiva čestična onečišćenja, ili rezultati analize subvidljivih čestičnih onečišćenja ne odgovaraju zahtjevu, pokreće se istraga kako bi se utvrdio temeljni uzrok kontaminacije. Važno je identificirati čestična onečišćenja i odrediti jesu li ekstrinzična, intrinzična ili inherentna. Prvo se provode nedestruktivni testovi, kako bi se izvela preliminarna procjena čestičnog onečišćenja. Međutim, u nekim slučajevima mogu biti potrebne sveobuhvatnije i pouzdanije informacije, što zahtijeva daljnju analitičku karakterizaciju. U takvim slučajevima mogu biti potrebni destruktivni testovi što znači da primarni spremnik treba otvoriti kako bi se čestična onečišćenja izolirala i detaljno analizirala. Identitet čestičnog onečišćenja vodit će analizu temeljnog uzroka, procjenu rizika, korektivne radnje i strategiju kontrole. Nakon procjene utjecaja identificiranog čestičnog onečišćenja na kvalitetu proizvoda i sigurnost pacijenta, donosi se odluka o proizvedenim serijama.

Životni ciklus također obuhvaća pisane procedure za postupanje s usmenim i pisanim reklamacijama i postupke za povlačenja serija kako bi se utvrdilo trebaju li se napraviti bilo kakve promjene u utvrđenim specifikacijama, proizvodnim ili kontrolnim procesima.

Usvajanjem koncepta životnog ciklusa čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima, osigurava se kvaliteta proizvoda, smanjuje se rizik od kontaminacije i potiče se kontinuirano poboljšavanje procesa.

5. ZAKLJUČAK

Čestična onečišćenja imaju malu vjerojatnost klinički značajne ozljede krvožilnog sustava, a trenutne hipotetske procjene rizika su precijenjene. Jasno je da određeni utjecaj postoji, ali slučajevi su rijetki i često povezani sa situacijama ekstremnog rizika. Kliničko oštećenje može izazvati primjena velikog volumena čestičnih onečišćenja tijekom vremena (npr. pacijenti na intenzivnoj njezi), korištenje totalne parenteralne prehrane i velike količine čestičnih onečišćenja male veličine. Malo je vjerojatno da će intramuskularne i supkutane injekcije sterilnih inertnih čestičnih onečišćenja izazvati značajne ozljede pacijenta.

U slučaju vidljivih čestičnih onečišćenja u injekcijama koje se pojavljuju u jedinicama proizvedenim u kvalificiranom proizvodnom procesu usklađenim s cGMP-om, vidljiva čestična onečišćenja treba općenito okarakterizirati kao veći nedostatak. Međutim ukoliko se lijek primjenjuje za bolesnike s postojećim oštećenjima organa zbog problema s krvožilnim sustavom, za imunološki kompromitirane pacijente ili novorođenčad tada ih treba klasificirati kao kritične nedostatke.

Zadnjih deset godina prisutnost vidljivih čestičnih onečišćenja u parenteralnim lijekovima bila je, uz nedostatak osiguranja sterilnosti, jedan od vodećih uzroka povlačenja serija s tržišta. Nakon službene objave USP <790> Vidljive čestice u injekcijama 2014. godine, došlo je do primjetnog pada broja povlačenja proizvoda zbog problema povezanih s čestičnim onečišćenjima. Razlog tome je što je USP <790> dao jasnije i specifičnije smjernice za njihovu kontrolu i testiranje.

Budući da postoje ograničeni izravni dokazi o riziku za pacijente zbog sterilnih, inertnih čestičnih onečišćenja, razumno je zaključiti da nulta tolerancija čestičnih onečišćenja ne bi trebala biti uvjet, već bi se trebala smatrati ciljem u proizvodnji parenteralnih lijekova. Kako trenutno dostupna tehnologija ne može jamčiti potpuno uklanjanje svih čestičnih onečišćenja, isporuka visokokvalitetnih parenteralnih lijekova te sigurnost pacijenata osiguravaju se

primjenom koncepta životnog ciklusa čestičnih onečišćenja usmjerenog na prevenciju, kontrolu i kontinuirano poboljšanje procesa proizvodnje.

6. LITERATURA

1. Wang, HS. Regulatory Perspective on Inspection of Injectable Products for Visible Particulates. Presented at PDA Visual Inspection Forum, Washington, DC, 2019.
2. Bukofzer S, Ayres J, Chavez A i sur. Industry perspective on the medical risk of visible particles in injectable drug products. PDA J Pharm Sci Technol. 2015;69(1):123-139.
3. Technical Report No. 85 Enhanced Test Methods for Visible Particle Detection and Enumeration on Elastomeric Closures and Glass Containers; Parenteral Drug Association Inc. Bethesda, MD, 2021.
4. Shabushnig, J. Visual Inspection of Injectable Products:More than Sorting Good from Bad... 2022. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/162175/download> Pristupljeno 18.08.2023.
5. Lynn, S. Drug Defects. Presented at the 37th International Good Manufacturing Practices Conference. Athens, GA. 2013.
6. Perez M, Maiguy-Foinard A, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Particulate Matter in Injectable Drugs: Evaluation of Risks to Patients. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy. 2016;1(2): 91-103.
7. Ghorpade KB, Shinde SM (2022) Glass Delamination in sterile formulations and Drug Recalls: A Review. Int J Pharm Sci Dev Res 8(1): 001-005.
8. Technical Report No. 79: Particulate Matter Control in Difficult to Inspect Parenterals; Parenteral Drug Association Inc. Bethesda, MD, 2018.
9. Johns J, Golfetto P, Bush T i sur. Achieving "Zero" Defects for Visible Particles in Injectables. PDA J Pharm Sci Technol. 2018;72(6):640-650.
10. Langille SE. Particulate matter in injectable drug products. PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(3):186-200.

11. <1790> Visual Inspection of Injections. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
12. U.S. Food and Drug Administration, Guidance document Inspection of Injectable Products for Visible Particulates Draft Guidance for Industry 2021.
13. Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
14. Garvan JM, Gunner BW. The Harmful Effects of Particles in Intravenous Fluids. *Med J Aust.* 1964;2:1-6.
15. Garvan, JM, Gunner BW. Intravenous Fluids: “A Solution Containing Such Particles Must Not Be Used.” *Med. J. Aust.* 1963; 2:140 –145.
16. Shabushnig JG, Melchore JA, Geiger M, Chrai S, Gerger ME. A Proposed Working Standard for Validation of Particulate Inspection in Sterile Solutions. Paper presented at the PDA Annual Meeting, Philadelphia, 1995.
17. Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. US Food and Drug Administration. Silver Spring, MD. 2014.
18. Miliauskas JR, Mukherjee T, Dixon B. Postimmunization (Vaccination) Injection-Site Reactions: A Report of Four Cases and Review of the Literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993, 17 (5),516 –524.
19. Greenblatt D, Divoll-Allen M. Intramuscular Injection-Site Complications. *JAMA* 1978, 240 (6), 542–544.
20. Drews RC. Use of Millipore Filters in Ophthalmic Surgery. *Am J Ophthalmol.* 1960, 15509,–160.
21. Pinnock CA. Particulate Contamination of Solutions for Intrathecal Use. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1984, 66 (6), 423.

22. Ayres JD. Conducting Clinical Risk Assessments for Visible Particulate Matter in Parenteral Preparations. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2018;72(6):626-639.
23. Illum L, Davis SS, Wilson CG, Thomas NW, Frier M, Hardy JG. Blood Clearance and Organ Deposition of Intravenously Administered Colloidal Particles. The Effects of Particle Size Nature and Shape. *Int. J. Pharm.* 1982, 12 (2-3), 135–146.
24. Pesko LJ. Physiological Consequences of Injected Particulates. In *Liquid and Surface Borne Particle Measurement Handbook*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1996; pp 661–686.
25. Kanke M, Simmons GH, Weiss DL, Bivins BA, DeLuca PP. Clearance of 141C3-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs. *J. Pharm. Sci.* 1980, 69 (7), 755–762.
26. Barber T. Chapter 1. Introduction and Overview. In *Control of Particulate Matter: Contamination in Healthcare Manufacturing*; Interpharm Press: Buffalo Grove, IL, 2000; 1–26.
27. MacMahon PJ, Eustace SJ, Kavanagh EC. Injectable corticosteroid and local anesthetic preparations: a review for radiologists. *Radiology.* 2009;252(3):647-661.
28. Groom RC, Quinn RD, Lennon P, et al. Detection and elimination of microemboli related to cardiopulmonary bypass. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(3):191-198.
29. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(5):1300-1303.
30. Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(1):113-119.

31. Liu YH, Wang DX, Li LH, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1013-1022.
32. Liu JF, Su ZK, Ding WX. Quantitation of particulate microemboli during cardiopulmonary bypass: experimental and clinical studies. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(6):1196-1202.
33. Walpot H, Franke WP, Burchard WG i sur. Particulate Contamination Of Infusion Solutions And Drug Additives In The Framework Of Long-Term Intensive Therapy. 2. An Animal Model. *Anaesthetist* [in German]. 1989;38(11):617–621.
34. Jones ML, Warren JS. Monocyte Chemoattractant Protein 1 In A Rat Model Of Pulmonary Granulomatosis. *Lab Invest*. 1992;66(4):498–503.
35. Bautista AP, Schuller A, Spolarics Z, Spitzer JJ. In Vivo Latex Phagocytosis Primes The Kupffer Cells And Hepatic Neutrophils To Generate Superoxide Anion. *J Leukocyte Biol*. 1992;51(1):39–45.
36. *Injectable Drug Delivery: Probing The Route Of Growth*. Datamonitor. London. January 2004.
37. Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, Wessel A, Sasse M. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2010 Apr;36(4):707-11.
38. Backhouse CM, Ball PR, Booth S, Kelshaw MA, Potter SR, McCollum CN. Particulate contaminants of intravenous medications and infusions. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(4):241-245.
39. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child*. 1992 Dec;67(12):1475-7.

40. Walpot H, Franke RP, Burchard WG, et al. Partikuläre Verunreinigung von Infusionlösungen und Medikamentenzusätzen. im Rahmen einer Langzeit-Intensiv-Therapie. Teil 1. Rückstreuелеktronenbilder im Rasterelektronenmikroskop-REM/EDX [Particulate contamination of infusion solutions and drug additives within the scope of long-term intensive therapy. 1. Energy dispersion electron images in the scanning electron microscope-REM/EDX]. *Anaesthesist*. 1989;38(10):544-548.
41. Brauser, Deborah. Inline filtration may reduce SIRS mortality in the pediatric ICU. *Medscape* 2010. Dostupno na: <http://www.medscape.com/viewarticle/715108>.
42. Pesko LJ. Physiological Consequences of Injected Particulates. In *Liquid and Surface Borne Particle Measurement Handbook*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1996;661–686.
43. van Lingen RA, Baerts W, Marquering AC, Ruijs GJ. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(5):658-662.
44. Niël-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ. Should in-line filters be used in peripheral intravenous catheters to prevent infusion-related phlebitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1624-1629.
45. van den Hoogen A, Krediet TG, Uiterwaal CS, Bolenius JF, Gerards LJ, Fleer A. In-line filters in central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinat Med*. 2006;34(1):71-74.
46. Oie S, Kamiya A. Particulate and microbial contamination in in-use admixed parenteral nutrition solutions. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(12):2268-2270.
47. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(1):73-80.
48. Carpenter JF, Randolph TW, Jiskoot W, Crommelin DJ, Middaugh CR, Winter G, Fan YX, Kirshner S, Verthelyi D, Kozlowski S, Clouse KA, Swann PG, Rosenberg A,

- Cherney B. Overlooking subvisible particles in therapeutic protein products: gaps that may compromise product quality. *J Pharm Sci.* 2009 Apr;98(4):1201-5.
49. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA.* 2008;300(16):1887-1896.
50. Singh SK, Afonina N, Awwad M, et al. An industry perspective on the monitoring of subvisible particles as a quality attribute for protein therapeutics. *J Pharm Sci.* 2010;99(8):3302-3321.
51. Das T, Nema S. Protein Particulate Issues In Biologics Development. *Am. Pharm. Rev.* 2008;11(4):52–57.
52. Dempsey G, Webber GS. Hazards of Particle Injection. *The Pharmaceutical J.* 1983; 63– 64.
53. Larsen ST, Lund RM, Nielsen GD, Thygesen P, Poulsen OM. Adjuvant effect of di-n-butyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice. *Pharmacol Toxicol.* 2002;91(5):264-272.
54. Zabir AF, Choy CY, Bushdan R. Glass particle contamination of parenteral preparations of intravenous drugs in anaesthetic practice. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2008;14 (3):17–19.
55. Lye ST, Hwang NC. Glass particle contamination: is it here to stay?. *Anaesthesia.* 2003;58(1):93-94.
56. Diebold, K. J. Pre-testing for delamination in pharmaceutical vials. *Healthcare Packaging* 2009. Dostupno na <https://www.healthcarepackaging.com/machinery-materials/package-design/news/13281447/pretesting-for-delamination-in-pharmaceutical-vials>. Pristupljeno 18.08.2023.

57. Turco S, Davis N. Glass Particles in Intravenous Injections. *New Engl. J. Med.* 1972; 287, 1204 – 1205.
58. Yorioka, K.; Oie, S.; Oomaki, M.; Imamura, A.; Kamiya, A. Particulate and microbial contamination in in-use admixed intravenous infusions. *Biol. Pharm. Bull.* 2006, 29 (11), 2321–2323.
59. Stellmack, M.; Rhodes, K. Metal contamination in bio-pharmaceutical drugs: solving a puzzle without all the pieces. *Contract Pharma* 2010. Dostupno na: https://www.contractpharma.com/issues/2010-10/view_features/metal-contamination-in-bio-pharmaceutical-drugs/ Pristupljeno 18.08.2023.
60. Popińska, K.; Kierkuś, J.; Lyszkowska, M. i sur. Aluminum Contamination Of Parenteral Nutrition Additives, Amino Acid Solutions, And Lipid Emulsions. *Nutrition* 1999, 15 (9), 683– 686.
61. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med.* 1985;312(21):1337-1343.
62. FDA. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. *Federal Register* 2000, 65 (17), 4103– 4111.
63. FDA Warning Letter 10-ATL-12. April 12, 2010 Dostupno na https://ipq.org/wp-content/uploads/2021/06/Hospira_WL_04.12.2010.pdf Pristupljeno 19.08.2023.
64. Driscoll DF. Medical Impact on Particle Size. Presentation at the USP Workshop on Particle Size. Rockville, MD, 2010.
65. Driscoll DF, Ling PR, Andersson C, Bistrrian BR. Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):327-335.

66. Schaefer, SC.; Bison, PA.; Rangoonwala R.; Kirkpatrick C J.; Lehr H A. 0.2 µm In-Line Filters Prevent Capillary Obstruction By Particulate Contamination Of Generic Antibiotic Preparations In Postischemic Muscle. *Chemother. J.* 2008; 17(4):172-178
67. Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):514-520.
68. Kirkpatrick C, Rangoonwala R. Originator antibiotic or generic in clinical practice. *Journal of Applied Therapeutic Research.* 2009; 7(2):52-57
69. International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use, ICH Harmonised Guideline, Quality Risk Management Q9(R1) Final version, 2023
70. Technical Report No. 43 (Revised 2013) Identification and Classification of Nonconformities in Molded and Tubular Glass Containers for Pharmaceutical Manufacturing: Covering Ampoules, Bottles, Cartridges, Syringes and Vials. Bethesda, Parenteral Drug Association. MD. 2013.
71. Shabushnig J. Particulate Matter and Visual Inspection: Industry Trends 2015. Parenteral Drug Association. Bethesda, MD. 2015.
72. Bartecchi CE. Intravenous therapy: from humble beginnings through 150 years. *South Med J.* 1982;75(1):61-64
73. Madsen RE; Cherris R; Shabushnig J, Hunt D. Visible particulates in injections—a history and a proposal to revise USP General Chapter Injections <1> Pharmacop. *Forum* 2009, 35 (5),1383–1387.
74. Laskina O. Container Closure Integrity – Mitigating Risk in Pharmaceutical Manufacturing With Visually Inspected Components. *Drug Development and Delivery.* 2020. Dostupno na <https://drug-dev.com/container-closure-integrity-mitigating-risk-in->

pharmaceutical-manufacturing-with-visually-inspected-components/ Pristupljeno
19.08.2023.

75. <1787> Measurement Of Subvisible Particulate Matter In Therapeutic Protein Injections. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
76. <1788> Methods for the Determination of Particulate Matter in Injections and Ophthalmic Solutions. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
77. Harazono A, Shibata H, Kiyoshi M i sur. Interlaboratory comparison about feasibility of insoluble particulate matter test for injections with reduced test volume in light obscuration method. *Biologicals*. 2019;57:46-49.
78. <788> Particulate Matter In Injections. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
79. Wickson B. Particulate Matter:USP Requirements and Particle Identification 2019
Dostupno na https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/west-coast/paticulate-matter---usp-requirements-and-particle-identification.pdf?sfvrsn=422a9f8e_8 Pristupljeno 19.08.2023.
80. European Pharmacopoeia. 2.9.19. Particulate Contamination: Sub-visible Particles. In *European Pharmacopoeia*, 11th ed.; 2023.
81. <787> Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
82. <789> Particulate Matter In Ophthalmic Solutions. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
83. EU GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2022.
84. European Pharmacopoeia. 2.9.20. Particulate Contamination: Visible Particles. In *European Pharmacopoeia*, 11th ed.; 2023.

85. Duchek J, Havasi B. Analysis of Particulate Matter in Liquid-Finished Dosage Forms. PDA J Pharm Sci Technol. 2018;72(6):608-625.
86. Mathonet S, Mahler HC, Esswein ST i sur. A Biopharmaceutical Industry Perspective on the Control of Visible Particles in Biotechnology-Derived Injectable Drug Products. PDA J Pharm Sci Technol. 2016;70(4):392-408.
87. Lee K, Lankers M, Valet O. Identification of Particles in Parenteral Drug Raw Materials. PDA J Pharm Sci Technol. 2018;72(6):599-607.
88. Langille SE. Visible Particulate Contamination Control for Injectable Products: A Life-Cycle Approach. PDA J Pharm Sci Technol. 2020;74(3):359-366.
89. HALMED Dostupno na <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/> Pristupljeno 25.07.2023.
90. European Compliance Academy. Visual Inspection of Medicinal Products for Parenteral Use. Good Practice Guide, Version 3.2
91. Ge C. What Do The Parts Of The ANSI ASQ Z1.4 Aql Table Mean? InTouch, 2019. Dostupno na <https://www.intouch-quality.com/blog/anatomy-of-the-ansi-asq-z1.4-industry-standard-aql-table> Pristupljeno 20.08.2023.
92. BioPhorum. A Methodology To Support Particle Investigations In Biopharma Products. BioProcess Online, 2022. Dostupno na <https://www.bioprocessonline.com/doc/a-methodology-to-support-particle-investigations-in-biopharma-products-0001> Pristupljeno 20.08.2023.