

PRIHODNOST PROIZVODNJE PARENTERALNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

THE FUTURE OF PARENTERAL DOSAGE FORMS MANUFACTURING

AVTOR / AUTHOR:

Aleš Dimnik, mag. farm.

*Novartis farmacevtska proizvodnja d.o.o.,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ales.dimnik@novartis.com



1 UVOD

Parenteralne farmacevtske oblike so sterilni izdelki, namenjeni aplikaciji z injiciranjem, infundiranjem ali implan-tiranjem v človeško ali živalsko telo (1). Namenjene so neposredni aplikaciji v človeško telo mimo prebavnega

POVZETEK

Članek podaja kratek zgodovinski pregled proiz-vodnje parenteralnih farmacevtskih oblik ter obrav-nava temeljne zahteve za njihovo proizvodnjo. V nadaljevanju se osredotoča na pričakovane trende proizvodnje v prihodnje, kot je uvajanje robotskih sistemov brez rokavic tako v industrijski proizvodnji kot tudi v bolnišničnih lekarnah. Z njihovo uvedbo se v celoti odpravi človeške posege v aseptične pogoje okolja, ki predstavljajo najbolj kritičen del proizvodnje parenteralnih farmacevtskih oblik. Hkrati lahko pričakujemo prilagoditve mikrobiološkega vzorčenja znotraj aseptičnih pogojev okolja. Te prilagoditve odražajo predvsem potrebo po uva-janju alternativnih hitrih testov za detekcijo mikro-organizmov ter osredotočanju na spremljanje kriti-čnih procesnih parametrov, ki imajo ključno vlogo pri zagotavljanju sterilnosti celotne serije farmacevt-skega izdelka. V okviru prihodnjih usmeritev velja izpostaviti tudi nadaljnje povečevanje obsega upo-rabe predhodno sterilizirane primarne ovojnine, na-polnjenih injekcijskih brizg ter avtomatskih odmer-nikov.

KLJUČNE BESEDE:

hitri mikrobiološki testi, parenteralne farmacevtske oblike, robotski sistemi brez rokavic, trendi, zgo-dovinski pregled

ABSTRACT

The article provides a brief historical overview of parenteral pharmaceutical dosage forms produc-tion and discusses the fundamental requirements for their manufacturing. Further it focuses on ex-pected future trends in production, such as the in-troduction of gloveless robotic systems in both in-dustrial manufacturing and hospital pharmacies. Their implementation eliminates human intervention in aseptic environments, which represents the most critical aspect of parenteral pharmaceutical pro-duction. At the same time, adjustments in microbi-ological sampling within aseptic conditions can be expected. These adjustments reflect the need for the introduction of alternative rapid tests for mi-croorganisms detection and a greater emphasis on monitoring critical process parameters that play a crucial role in ensuring the sterility of the entire



batch of the pharmaceutical product. Among future directions, it is also important to highlight the continued expansion of the use of pre-sterilized primary packaging, prefilled syringes, and automatic dispensers.

KEY WORDS:

gloveless robotic systems, historical overview, parenteral dosage forms, rapid microbiological methods, trends

trakta, kot nakazuje njihovo ime grškega izvora, »*para enteron*«. Omogočajo dostavo zdravih učinkovin z nizko biološko uporabnostjo po peroralni aplikaciji ter so ključnega pomena v primeru nujnih stanj, kjer je potreben takojšnji terapevtski učinek. Razen tega omogočajo odmerjanje zdravil bolnikom, ki so nezavestni ali tisti, ki ne morejo jemati zdravil peroralno. S parenteralnim vnosom lahko zagotovimo popolno parenteralno prehrano, prav tako pa nadomeščanje večjih količin tekočin in elektrolitov, na primer bolnikom v primeru dehidracije ali gastrointestinalne infekcije. Najpogostejše se uporabljajo subkutano, intramuskularno in intravensko (2).

Po drugi strani ima parenteralni način aplikacije tudi nekatere slabosti. V primerjavi s peroralnimi farmacevtskimi oblikami je v primeru kakršnegakoli neželenega učinka ali prekoračitve maksimalnega odmerka na voljo omejeno število ukrepov. Ker zdravilo preide v telo mimo telesnih pregrad (črevesje, koža, sluznice), lahko predstavlja veliko tveganje za bolnika v primeru kontaminacije zdravila. Strogi standardi, ki jih je potrebno upoštevati pri proizvodnji tovrstnih farmacevtskih oblik, predstavljajo minimalne zahteve v okviru dobrih proizvodnih praks, ki se z napredkom tehnologije neprestano razvijajo (2).

2 PROIZVODNJA PARENTERALNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

2.1 KRATEK ZGODOVINSKI PREGLED

Človek je idejo za uporabo zastrupljenih puščic pri lovu na živali dobil s posnemanjem narave, kjer so kačji zobje, žela os, čebel in sršenov ter klešče pajkov in škorpionov pravzaprav zastrupljene puščice. Parenteralni vnos učin-

kovin je tako uporabljal kot orožje že dolgo preden se je parenteralna aplikacija pričela uporabljati za namene zdravljenja (3).

Prvi poskusi parenteralne aplikacije na področju zdravljenja segajo v obdobje po letu 1628, ko je William Harvey v Frankfurtu v svojem delu »*Anatomska vaja o gibanju srca in krvi pri živalih*« (lat. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*) objavil ugotovitve o delovanju krvnega obtoka (4). Znanje o krvnem obtoku se je vse bolj širilo, a so bili poskusi na psih in ljudeh v naslednjih 100 letih večinoma neuspešni zaradi pomanjkljivega razumevanja pomena delcev in mikroorganizmov ter posledične uporabe nečistih instrumentov, surovin ter nesterilnih raztopin (5).

Naslednji večji mejnik predstavlja leto 1855, ko je Alexander Wood razvil prvo sodobno injekcijsko brizgo z jeklenim valjem in votlo jekleno iglo (2). Injekcijske brizge so se takrat uporabljale za injiciranje raztopine morfina, ki je bila shranjena sprva v vialah in od približno 1890. leta naprej tudi v ampulah (6). Večji razmah uporabe parenteralnih farmacevtskih oblik se je zgodil v času druge svetovne vojne, ki je ustvarila potrebo po priročnem pakiranju, ki je omogočalo njihov enostaven transport na bojna območja in hitro aplikacijo zdravil proti bolečinam (5).

Razširila se je tudi uporaba ampul, ki so služile za shranjevanje penicilina. Ampule so se sčasoma uveljavile kot najcenejša primarna ovojnina parenteralnih farmacevtskih izdelkov, ki zagotavljajo odlično tesnjenje, glavno pomanjkljivost pa predstavlja možnost kontaminacije s steklenimi delci tekom odpiranja.

Viale so zaradi enostavnejšega rokovanja in manjše možnosti kontaminacije s steklenimi delci v splošnem bolj priročne kot ampule in zato danes predstavljajo najpogostejšo obliko primarne ovojnine za parenteralne farmacevtske oblike, tako za tekoče kot tudi za liofilizate. Zahtevano količino tekočine oziroma rekonstituirane raztopine posesamo v injekcijsko brizgo, s katero jo nato apliciramo v bolnika. Tako kot pri ampulah tudi pri uporabi vial ta korak predstavlja tveganje za kontaminacijo. Poleg tega priprava zdravila predstavlja dodatno obremenitev za zdravstveno osebje. Obe težavi lahko odpravimo z uporabo napolnjene injekcijske brizge (angl. *pre-filled syringe*). Gre za relativno novo farmacevtsko obliko, katere začetki segajo v 80. leta prejšnjega stoletja, ko se je na trgu pojavil insulin v obliki napolnjenih injekcijskih brizg. Od takrat njihova uporaba vseskozi narašča zaradi številnih prednosti tako za proizvajalce zdravil kot za bolnike, med katerimi je najpomembnejše zmanjšano tveganje za kontaminacijo izdelka (6).

2.2 OSNOVNE ZAHTEVE ZA PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Parenteralne farmacevtske oblike morajo ustrezati preskusu sterilnosti, kar pomeni odsotnost živih mikroorganizmov in njihovih spor. To je kritični atribut kakovosti parenteralnih farmacevtskih oblik, določen s stopnjo zagotavljanja sterilnosti (angl. *sterility assurance level*; SAL), ki je enaka ali manjša kot 10^{-6} . Ta vrednost izraža verjetnost, da med 1×10^6 steriliziranimi enotami končnega izdelka ni prisotna več kot ena nesterilna enota, pri čemer je v slednji prisoten največ en mikroorganizem (1).

Poleg tega morajo parenteralne farmacevtske oblike ustrezati preskusu na bakterijske endotoksine ali, kadar je utemeljeno in dovoljeno, preskusu na pirogene. Biti morajo praktično brez vidnih delcev in ustrezati preskusu na nevidne delce ter morajo takšne ostati do izteka njihovega roka uporabnosti (1). Pri njihovi izdelavi je potrebno uporabljati zdravilne učinkovine in pomožne snovi najvišje čistote, pri čemer mora biti število pomožnih snovi čim manjše, sestava zdravila pa čim bolj enostavna. Primarna ovojnina mora zagotavljati ustrezno integriteto z namenom preprečevanja mikrobiološke kontaminacije ter prepuščanja kisika in vlage (2).

Aneks 1 k evropskim smernicam dobre proizvodne prakse (angl. *European Union Good manufacturing practice*; EU GMP) je eden poglavitnih dokumentov, ki podaja usmeritve za proizvodnjo, nadzor in sproščanje sterilnih farmacevtskih izdelkov. Zadnja revizija, ki je stopila v veljavo leta 2023, je še dodatno povečala pomen zmanjševanja tveganja za kontaminacijo zdravil v proizvodnji (7). Zahteve so enake tako za industrijsko proizvedena zdravila kot za magistralna zdravila, pripravljena v lekarnah, čeprav se pogoji priprave, oprema in število osebja pomembno razlikujejo (8). Proizvajalec mora med njihovo izdelavo izvajati vse potrebne aktivnosti in previdnostne ukrepe, ki zagotavljajo sterilnost proizvedenih izdelkov od izdelave zdravila do izteka roka uporabnosti. Pri dokazovanju sterilnosti ali drugih vidikov kakovosti izdelka se ne smemo zanašati izključno na proces končne sterilizacije ali preskus kakovosti končnega izdelka, temveč je potrebno upoštevati celoten proces proizvodnje (7).

Priprava sterilnih farmacevtskih izdelkov mora potekati v čistih prostorih, ki jih glede na stopnjo čistosti zraka delimo v štiri razrede: A, B, C in D (preglednici 1 in 2). Vse kritične operacije v proizvodnji sterilnih farmacevtskih izdelkov se morajo izvajati v razredu čistosti A. Primeri kritičnih operacij

pri izdelavi so: polnjenje v primarno ovojnino in zapiranje vsebnikov, procesiranje čepov pred zapiranjem, procesiranje odprtih vsebnikov in ostale primarne ovojnine ter prenos delno zaprtih vsebnikov v liofilizator. Prostor razreda čistosti B služijo kot okolica prostora razreda čistosti A, kadar se kritične operacije izvajajo brez izolatorjev. V prostorih razreda čistosti C in D se izvajajo manj kritične operacije, lahko pa se uporabljajo za pripravo in polnjenje izdelkov, ki jih bomo sterilizirali z eno od metod končne sterilizacije (7).

Za vsak razred čistosti so predpisane akcijske meje za spremljanje števila živih in neživih delcev. Ob preseganju akcijskih mej je potrebno izvesti raziskavo vzroka, pripraviti oceno vpliva na kakovost izdelka (vključno s serijami, proizvedenimi od izvedbe meritve do poročanja o odstopu) ter predpisati korektivne in preventivne ukrepe (7).

3 PRIČAKOVANI TRENDI V PROIZVODNJI PARENTERALNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

3.1 UVAJANJE ROBOTSKIH SISTEMOV V PROIZVODNJO

Proizvodnja sterilnih zdravil vključuje aseptično pripravo zdravil ali pripravo zdravil, ki jih na koncu steriliziramo z enim od postopkov končne sterilizacije. Kadar končna sterilizacija ni mogoča, uporabimo postopek aseptične priprave, ki ohranja sterilnost izdelka z uporabo predhodno steriliziranih vhodnih surovin, naprav, pripomočkov in ovojnine v pogojih, ki izključujejo kontaminacijo z mikroorganizmi (1, 7). Postopek aseptične priprave preverjamo s simulacijo procesa z uporabo mikrobnega gojišča, ki ga kasneje inkubiramo in ugotavljamo njegovo mikrobo kontaminacijo. Ta postopek preverjanja se imenuje validacija aseptičnega polnjenja (angl. *media fill test*) (1). Kljub temu, da v okviru validacije aseptičnega polnjenja simuliramo tudi vse možne človeške posege znotraj aseptičnih prostorov, uspešno izvedena validacija še ne zagotavlja sterilnosti proizvedene serije izdelka. Izvedba človeških opravil je namreč spremenljiva, zato vsi človeški posegi znotraj aseptičnih prostorov predstavljajo tveganje za mikrobiološko kontaminacijo izdelka. Najboljša intervencija je tista, ki se ne zgodi oziroma tista, ki jo preprečimo z uspešnim načrtovanjem procesa in opreme. Poglavitni cilj vseh aseptičnih operacij mora biti odstranitev vseh človeških posegov (9).



Preglednica 1: Največje dovoljeno število delcev v zraku po razredih čistosti pri spremljanju pogojev okolja (7).
Table 1: Maximum permitted total airborne particle concentration by cleanroom classification for environmental monitoring (7).

Razred čistosti	Maksimalno dovoljeno število delcev v zraku $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksimalno dovoljeno število delcev v zraku $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	v mirovanju	v obratovanju	v mirovanju	v obratovanju
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Ni vnaprej določeno *	29 300	Ni vnaprej določeno *

* Za razred čistosti D meje v obratovanju niso vnaprej določene. Proizvajalec mora določiti operativne meje na podlagi ocene tveganja in rutinskih podatkov, kjer je to primerno.

Preglednica 2: Največje dovoljeno število živih delcev po razredih čistosti pri spremljanju pogojev okolja (7).
Table 2: Maximum action limits for viable particle contamination by cleanroom classification for environmental monitoring (7).

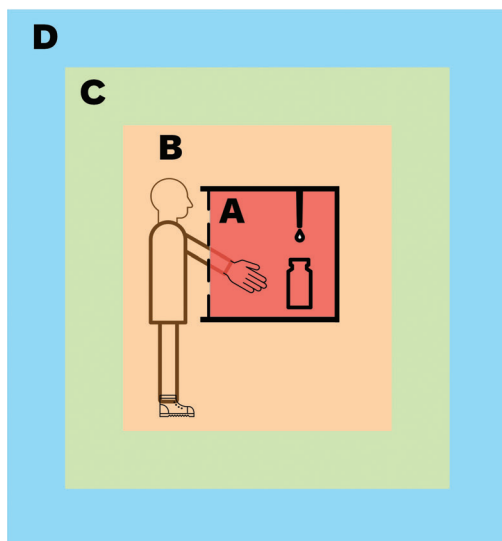
Razred čistosti	Vzorec zraka CFU / m^3	Petrijeve plošče (premer 90 mm) CFU / 4 ure	Kontaktne plošče (premer 55 mm) CFU / ploščo	Odtis orokavičenih rok, vseh 5 prstov na obeh rokah CFU / rokavico
A	Brez rasti			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

CFU (angl. colony forming unit) – enota, ki tvori kolonijo

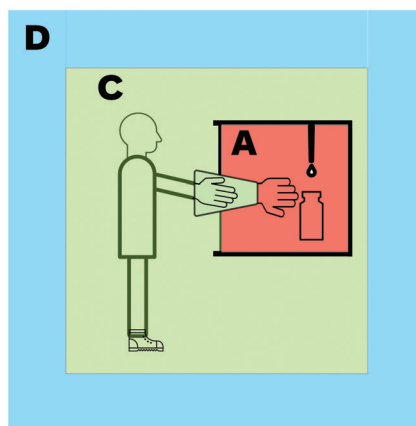
Zaradi zahtev regulatornih organov po nadaljnjem zmanjšanju tveganja kontaminacije z osredotočanjem na zmanjševanje oziroma odstranitev zaposlenih iz aseptičnih pogojev okolja je farmacevtska industrija prešla iz tako imenovanih pregradnih sistemov z omejenim dostopom (angl. *restricted area barrier system*; RABS) na izolatorske polnilne linije (slika 1). Uporaba izolatorjev, ki so dlje časa predstavljali najbolj napredno tehnologijo aseptičnih procesov, se v veliki meri zanaša na številne človeške posege znotraj izolatorja, ki potekajo preko rokavic izolatorja, kot na primer nastavitve opreme, mikrobiološko vzorčenje pogojev okolja ter redni in korektivni posegi. V primeru poškodb rokavic vsi omenjeni posegi predstavljajo tveganje za mikrobiološko kontaminacijo človeškega izvora in se zato rokavice izolatorja štejejo kot njegova najbolj šibka točka (10).

Z uvedbo robotskih izolatorjev brez rokavic (slika 1) se v celoti odstrani človeške posege v aseptično okolje in s tem odstrani možnost kontaminacije človeškega izvora (9). Robotski sistemi so že dodobra uveljavljeni v letalski, elektronski in avtomobilski industriji, medtem ko se na področju farmacije še uveljavljajo. Na področju farmacije se trenutno najpogosteje uporabljajo v okviru pakiranja, v prihodnosti pa bi se lahko razširili v celotno proizvodno verigo, kjer največ prednosti ponujajo v aseptičnih okoljih, kot je na primer polnjenje parenteralnih farmacevtskih izdelkov (11). Poglavitna prednost uporabe robotskih sistemov v aseptičnih pogojih okolja je odstranitev človeških posegov, ki predstavljajo poglavitno tveganje za kontaminacijo serije izdelka. Poleg tega robotski sistemi omogočajo popolno sledljivost procesa, saj se vse njihove operacije podrobno

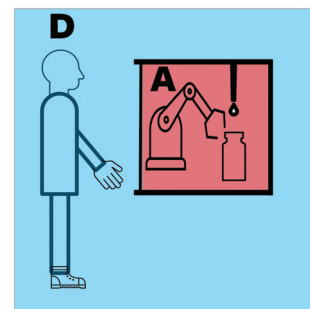
RABS



Izolator



Robotski izolator brez rokavic



Slika 1: Primerjava med pregradnim sistemom z omejenim dostopom (angl. restricted area barrier system; RABS), izolatorjem in robotskim izolatorjem brez rokavic. Okolica sistema RABS mora ustrezati najmanj razredu čistosti B, medtem ko je v okolici izolatorjev razred čistosti lahko C ali D (odvisno od vrste izolatorja). Povzeto in izdelano po (7, 11). Slika je bila izdelana s programom Microsoft Visio.

Figure 1: Comparison between restricted area barrier system (RABS), the isolator and the gloveless robotic isolator. The background environment for RABS should correspond to a minimum of grade B, while the background environment for isolators corresponds to grade C or D (depending on isolator type). Adapted and created from (7, 11). Created in Microsoft Visio.

beležijo. Ogromna množica pridobljenih podatkov omogoča podrobno analizo procesnih parametrov ter identifikacijo njihovih trendov ter vzrokov za neskladja (11).

3.2 UVAJANJE ROBOTSКИH SISTEMOV V BOLNIŠNIČNIH LEKARNAH

Prvi popolnoma robotizirani sistemi za pripravo protirakavih zdravil so se v bolnišničnih lekarnah pojavili v začetku tega tisočletja. Danes je njihova uporaba najbolj razširjena v bolnišničnih lekarnah za pripravo intravenskih protirakavih zdravil. Onkološki bolniki so namreč ena izmed najbolj ogroženih skupin bolnikov, zato priprava njihovih zdravil terja posebno skrb. Robotski sistemi omogočajo zaprto in mikrobiološko nadzorovano okolje razreda čistosti A z minimalnim tveganjem za kontaminacijo, saj človeški posegi niso več potrebni. Sistem sprva izvede identifikacijo zdravila, potrebnih topil ter pripadajočih vsebnikov, čemur sledi samostojna priprava (angl. *compounding*) posameznih odmerkov zdravila. Sistem omogoča zelo natančno odmerjanje zdravila ter zaradi visoke ponovljivosti procesa v veliki meri preprečuje možnost človeških napak v procesu priprave magistralnih

zdravil. Robotski sistemi omogočajo tudi ponovno uporabo delno porabljenih vial s protirakavim zdravilom, kar pomembno vpliva na zmanjševanje stroškov protirakave terapije (12). Poleg tega pa so z njihovo uporabo bolje zaščiteni tudi zaposleni. Podatki namreč kažejo, da je kljub uporabi različnih varnostnih ukrepov med ročno pripravo še vedno možna kontaminacija okolja s protirakavimi zdravili, kar dokazujejo odkriti sledovi pripadajočih zdravilnih učinkovin v vzorcih urina zdravstvenih delavcev (13). Zaradi naštetih prednosti lahko pričakujemo, da se bo uporaba robotskih sistemov v proizvodnih procesih povečevala tako v farmacevtski industriji kot tudi v bolnišničnih lekarnah. V bolnišnični lekarni na Onkološkem inštitutu v Ljubljani priprava protirakavih zdravil že poteka na dveh robotskih enotah (14).

3.3 PRILAGODITEV STRATEGIJE MIKROBIOLOŠKE KONTROLE POGOJEV OKOLJA

Trenutna strategija mikrobiološke kontrole pogojev okolja obsega vzorčenje zraka in vzorčenje površin ter osebja (slika 2) (15). Metode za mikrobiološki nadzor zraka delimo na pasivne



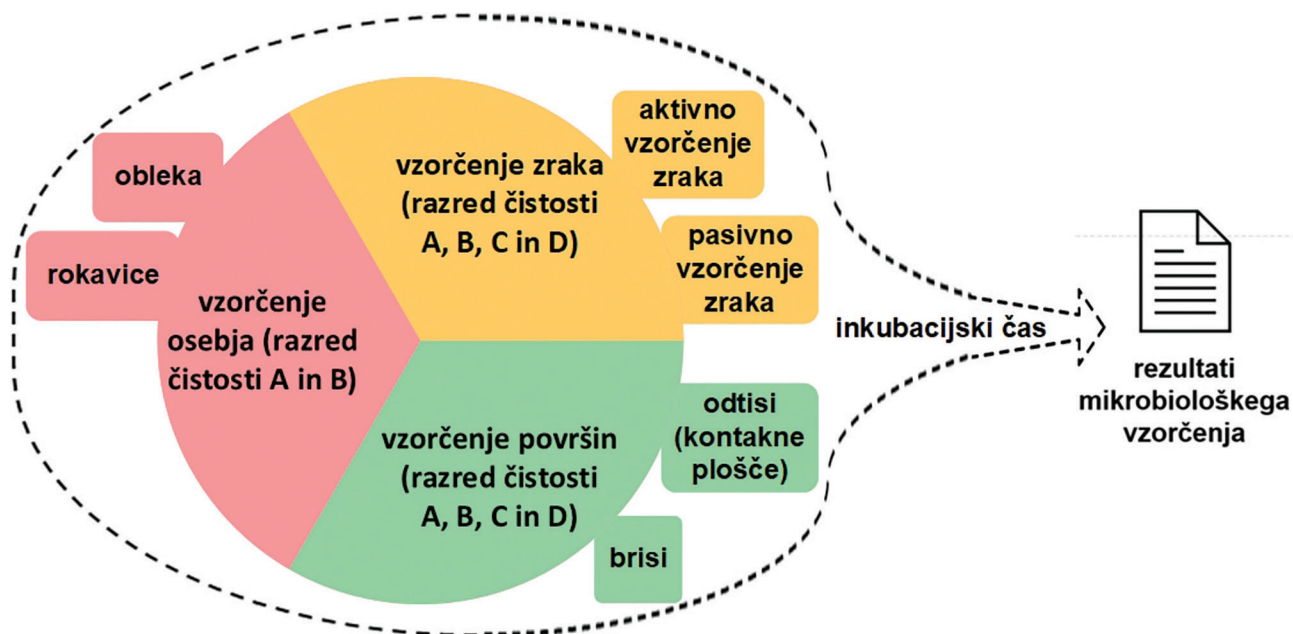
(sedimentacijske) in aktivne (volumetrične). Tradicionalno pasivno metodo vzorčenja zraka izvajamo s steriliziranimi petrijevskami z gojiščem, ki jih izpostavimo okolju, kjer nato predpisan čas (navadno 4 ure) zbirajo lebdeče mikroorganizme zaradi njihovega posedanja na gojišče. Volumetrično metodo izvajamo z aktivnim zbiranjem mikroorganizmov s presesavanjem predpisane količine zraka na gojišče (16). Postavitev merilnih mest je določena z analizo tveganja. Vzorčenje površin poteka v odvisnosti od njihove oblike in velikosti bodisi z uporabo kontaktnih plošč (odtisi) bodisi z uporabo brisov, kontrolo osebja pa z odvzemom odtisov prstov (v rokavicah) in odtisi delovne obleke (17, 18).

Večina mikrobiološke kontrole farmacevtskih izdelkov temelji na indirektni kontroli preko spremljanja mikrobiološke kontrole vstopnih materialov ter mikrobiološke kontrole pogojev okolja. To obsega omejeno količino vzorčenega zraka in površin ter omejen čas, s katerim nadziramo proizvodni proces. Neposredna mikrobiološka kontrola izdelka obsega le manjšo velikost vzorca izdelka. Prvi rezultati mikrobiološkega vzorčenja so zaradi dolgega inkubacijskega časa na voljo šele po nekaj dneh (19). V industriji je zdravilo sproščeno šele, ko so znani vsi rezultati predpisanih analiz (v kolikor je potrebno tudi testa sterilnosti). To pa ne velja

za bolnišnično okolje, kjer je čas med izdelavo in uporabo magistralnih zdravil za parenteralno aplikacijo praviloma tako kratek, da le-ti ne morejo biti podvrženi končni kontroli vseh parametrov kakovosti, predvsem pa ne testiranju sterilnosti, ker bi vse želene mikrobiološke podatke pridobili le retrogradno, torej po uporabi zdravila (18).

Dolgotrajni mikrobiološki testi za bolnišnično proizvodno okolje niso sprejemljivi. Zato je potrebno pogoje izdelave spremljati z uporabo alternativnih hitrih metod za detekcijo mikroorganizmov oz. čistoče proizvodnih prostorov. Ena izmed njih je bioluminescenčna metoda merjenja celokupnega adenozin trifosfata (ATP), pri kateri lahko pridobimo rezultate že v nekaj minutah. Metoda temelji na merjenju svetlobe, ki se sprosti med specifično encimsko reakcijo. Količina sproščene svetlobe je sorazmerna vsebnosti ATP v vzorcu. To pomeni, da je rezultat, izražen v svetlobnih enotah, sorazmeren številu mikroorganizmov v vzorcu. Metoda je že močno razširjena za oceno ustreznosti mikrobiološke čistosti površin v prehrabni industriji, pa tudi v bolnišničnem okolju na intenzivnih enotah (18).

Drug primer alternativne hitre metode za detekcijo mikroorganizmov je biofluorescenčna metoda vzorčenja zraka, ki omogoča takojšno zaznavo in kontinuirano štetje lebdečih



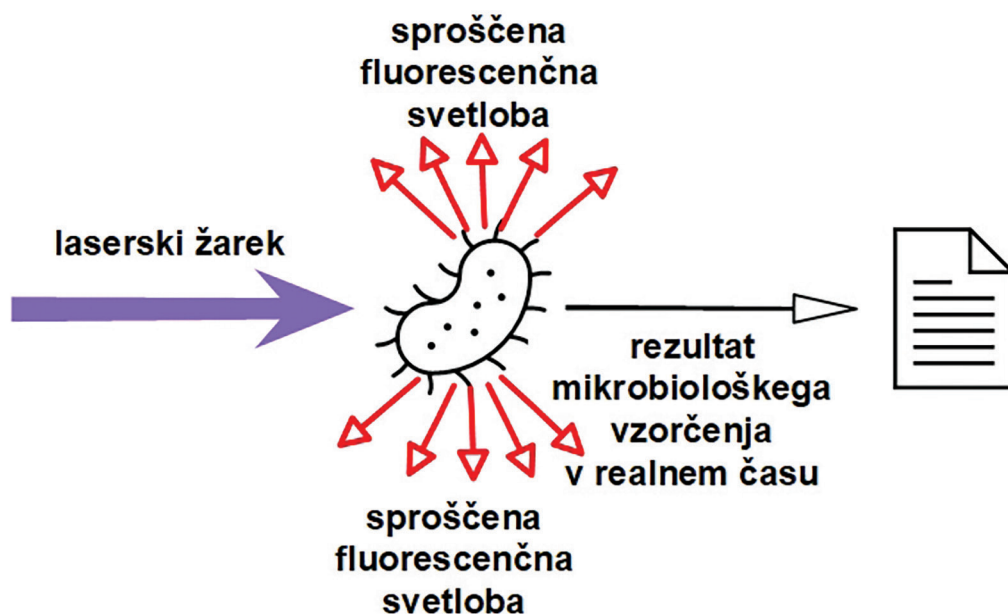
Slika 2: Trenutna strategija mikrobiološke kontrole pogojev okolja. Povzeto in izdelano po (15, 16, 17). Slika je bila izdelana s programom Microsoft Visio.

Figure 2: Current environmental microbiological monitoring strategy. Adapted and created from (15, 16, 17). Created in Microsoft Visio.

mikroorganizmov v proizvodnem prostoru (slika 3). Temelji na zaznavanju bioloških sestavin, kot so reducirana oblika nikotinamid adenin dinukleotida (NADH), riboflavin in dipikolinska kislina (piridin-2,6-dikarboksilna kislina). Gre za univerzalne spojine, ki so prisotne v vseh mikroorganizmih. Metoda temelji na merjenju svetlobe, ki se sprosti po obsevanju vzorca z lasersko svetlobo. Metoda je po načinu izvedbe podobna že uveljavljeni metodi kontinuirane kontrole prisotnosti lebdečih neživih delcev in prav tako omogoča prikaz rezultatov v realnem času. Dodatni posegi operaterjev v kritična področja procesa znotraj aseptičnega prostora med proizvodnim procesom niso potrebni, saj je merilna sonda nameščena v kritična področja že pred začetkom proizvodnje. S tem se zmanjša možnost mikrobiološke kontaminacije, prav tako pa tudi lažno pozitivnih rezultatov (19). Izkušnje kažejo, da so aseptični robotski polnilni sistemi brez rokavic izboljšali aseptični proces polnjenja in zapiranja vsebnikov v tolikšni meri, da je tveganje za mikrobiološko kontaminacijo ali za vnos delcev minimalno. Podatki ene izmed raziskav, ki je potekala med letoma 2018 in 2021 ter je vključevala osem podjetij iz različnih držav, so poka-

zali, da pri 52 simulacijah aseptičnega procesa ni bil kontaminiran noben vsebnik od skupno 184.565 enot. Glede na vzpodbudne podatke mikrobioloških pogojev okolja in glede na to, da v primeru robotskih sistemov brez rokavic človeških posegov v aseptično področje s strani operaterjev ni več, bi v prihodnosti lahko prišlo do prilagoditve strategije mikrobiološke kontrole pogojev okolja. Ta bi se glede na dosedanje izkušnje lahko bolj osredotočala na spremljanje kritičnih procesnih parametrov, ki imajo ključno vlogo pri zagotavljanju sterilnosti celotne serije farmacevtskega izdelka, kot na primer:

- izvedba testa puščanja izolatorja pred izvedbo dekontaminacijskega cikla;
- spremljanje parametrov dekontaminacijskega cikla;
- spremljanje števila neživih delcev v realnem času tekom celotnega proizvodnega procesa;
- spremljanje nadtlaka v realnem času tekom celotnega proizvodnega procesa;
- spremljanje temperature in vlažnosti zraka tekom celotnega proizvodnega procesa, vključno z dekontaminacijskim ciklom (15).



Slika 3: Shematski prikaz biofluorescenčne metode za mikrobiološko vzorčenje zraka. Lebdeči živi delci (bakterije) prečkajo laserski žarek, ki zato odda svetlobo daljše valovne dolžine, ki jo zazna naprava. Rezultat vzorčenja je na voljo v realnem času. Povzeto in izdelano po (19, 20). Slika je bila izdelana s programom Microsoft Visio.

Figure 3: Schematic illustration of the biofluorescence method for microbiological air sampling. Airborne viable particles (bacteria) pass the laser beam and eliminate light of a longer wavelength that is detected by the device. The sampling result is available in real time. Adapted and created from (19, 20). Created in Microsoft Visio.

3.4 ŠIRITEV UPORABE PREDSTERILIZIRANE OVOJNINE

Minilo je desetletje, odkar so se na trgu prvič pojavile za uporabo pripravljene predsterilizirane vial v gnezdih (angl. *ready-to-use pre-sterilized nests of vials*). Zasnovane so bila v sodelovanju s proizvajalci polnilnih linij, da bi odpravili procesne korake, kot so pranje, sušenje in sterilizacija vial (10). S tem si proizvajalci zdravil zmanjšujejo tveganja za kontaminacijo in skrajšujejo čas izdelave serije zdravila, prav tako pa tudi izboljšujejo stroškovno učinkovitost notranjih procesov (21). Z njihovo uvedbo se je zmanjšal obseg stika med samimi vialami ter med vialami in opremo, kar je prispevalo k manjšemu številu poškodovanih vial. Napredek v razvoju robotizacije je omogočil procesiranje predsterilizirane primarne ovojnine v gnezdih, kar je dodatno prispevalo k širitvi njihove uporabe. Dodatno k povečani uporabi predsterilizirane ovojnine prispevajo naraščajoče zahteve za varnost bolnikov (21). Zaradi povečevanja deleža manjših serij in vedno bolj kompleksnih proizvodnih procesov se pričakuje, da se bo potreba po predsterilizirani primarni ovojni povečevala tudi v prihodnje (10).

3.5 NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE IN AVTOMATSKI ODMERNIKI: TRENDI IN VPLIV NA PROIZVODNJO

Obseg uporabe bioloških zdravil raste vse od uvedbe re-kombinantnega insulina leta 1982 in bo glede na napovedi rastel tudi v prihodnje (6). Število odobritev bioloških zdravil je že doseglo oziroma preseгло število odobritev zdravil z malimi molekulami. Posledično se zaradi potrebe po parenteralni aplikaciji bioloških zdravil povečuje uporaba parenteralnih farmacevtskih oblik (22). S tem se povečuje pritisk na zdravstveni sistem, saj lahko intravensko aplikacijo izvede le usposobljeno zdravstveno osebje. Za zdravstveni sistem je ugodneje, če si bolniki lahko zdravilo aplicirajo sami (11, 23).

Za samoinjiciranje je najbolj primerna subkutana aplikacija v obliki napolnjene injekcijske brizge, ki jo je mogoče uporabiti skupaj z avtomatskimi odmerniki. Ključni pogoj za njihovo vpeljavo je ustrezno izobraževanje bolnikov. Tako bi lahko imeli tudi bolniki z rakom možnost, da si določena zdravila samoinjicirajo v domačem okolju (24). Zaradi številnih prednosti, ki jih nudijo napolnjene injekcijske brizge tako proizvajalcem kot tudi bolnikom, je pričakovati, da bo njihova uporaba naraščala tudi v prihodnje. Te spremembe

bodo zahtevale prilagoditev oziroma vpeljavo nove proizvodne opreme in procesov. Posebno pozornost bo potrebno nameniti uporabi sodobnih materialov iz katerih so izdelane napolnjene injekcijske brizge. Zaradi potrebe po natančnem odmerjanju bodo potrebne visoko zmogljive aseptične polnilne linije z možnostjo avtomatskega nadzora mase polnjenja. Vse to zahteva celostno prilagoditev proizvodnega okolja, opreme in validacijskih strategij (5).

4 SKLEP

Zaradi stalnih zahtev po zmanjševanju tveganja za kontaminacijo med proizvodnjo sterilnih zdravil farmacevtska industrija že uporablja robotske izolatorje brez rokavic, ki v celoti odstranijo človeške posege iz aseptičnih prostorov in hkrati ščitijo zaposlene pri pripravi protirakavih zdravil. Pričakujemo, da se bo njihova uporaba v farmacevtski industriji in v bolnišničnih lekarnah povečevala tudi v prihodnje. Dodatno k zmanjševanju tveganja za kontaminacijo pripomorejo tudi hitri testi za detekcijo mikroorganizmov, predvsem biofluorescenčna metoda vzorčenja zraka, ki omogoča detekcijo mikroorganizmov v realnem času brez dodatnih človeških posegov. Prihodnje strategije mikrobiološke kontrole bodo vse bolj temeljile na spremljanju kritičnih parametrov, ki vplivajo na sterilnost izdelkov. V porastu je uporaba predsterilizirane ovojnine, saj poenostavlja proizvodnjo, zmanjšuje kontaminacijska tveganja, skrajšuje čas in povečuje stroškovno učinkovitost.

Za izboljšanje dostopnosti zdravljenja se bo povečevala tudi izdelava parenteralnih oblik v napolnjenih brizgah za samoinjiciranje, zlasti pri subkutani uporabi. Kljub tveganjem, ki jih prinašajo nove tehnologije, so njihove prednosti pomemben korak k varnejši in učinkovitejši proizvodnji zdravil.

5 LITERATURA

1. *Formularium Slovenicum: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: [prvo dopolnilo k šesti izdaji 2024]* [Internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP); 2024 [citirano 8. september 2024]. Dostopno: <https://www.formularium.si>
2. Nema S, Ludwig JD. *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Vol. 1, Formulation and Packaging. 3rd ed.* London; New York: Informa Healthcare, 2010. p. 1-6.

3. Bohinc P. Koren lečen koren strupen: kulturna zgodovina naravnih učinkovin. Državna založba Slovenije. 1992: 55.
4. Ribatti D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *J Angiogenesis Res.* 2009 Sep;1(1):3.
5. Sacha G, Rogers JA, Miller RL. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges. *Pharm Dev Technol.* 2015 Jan;20(1):1–11.
6. Yoneda S, Torisu T, Uchiyama S. Development of syringes and vials for delivery of biologics: current challenges and innovative solutions. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(4):459-70.
7. European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products [Internet]. Bruselj; 2022 [citirano 19. julij 2024]. Dostopno: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
8. Bavčar V, Mitrovič S, Tršan M. Priprava sterilnih magistralnih zdravil v lekarni. *Farm Vestn.* 2022;73(4):327-35.
9. Agaloco J, Akers J. Aseptic Processing: A Vision of the Future [Internet]. 2005 [citirano 8. september 2024]. Dostopno: https://alfresco-static-files.s3.amazonaws.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/936f2151-0a45-4b5c-bda7-ca6d563e647d/article-160407.pdf.
10. Felicity T. Speeding Up Aseptic Processes. *BioPharm International.* 2024 Jun;37(6):7–9.
11. Tanzini A, Ruggeri M, Bianchi E, Valentino C, Vigani B, Ferrari F, et al. Robotics and aseptic processing in view of regulatory requirements. *Pharmaceutics.* 2023 May;15,1581:1-19.
12. Geersing TH, Franssen EJF, Pilesi F, Crul M. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019 Mar;130:181–5.
13. Palma E, Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses. *International Journal of Pharmaceutics.* 2012 Dec;439:286–8.
14. Onkološki inštitut Ljubljana, Bolnišnična lekarna [Internet]. Ljubljana; 2025 [citirano 5. april 2025]. Dostopno: <https://www.onko-i.si/o-nas/sektorji-in-oddelki/bolnisnicna-lekarna>
15. McCall J, Barnard N, Gadiant K, Kasireddy C, Kurtz A, Li Y, et al. Environmental monitoring for closed robotic workcells used in aseptic processing: Data to support advanced environmental monitoring strategies. *AAPS PharmSciTech.* 2022 Aug;23(6):215.
16. Debelak K. Vrednotenje mikrobiološke kakovosti okolja za pripravo farmacevtskih izdelkov za parenteralno uporabo na oddelku za intenzivno terapijo Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok v Univerzitetnem kliničnem centru : enoviti magistrski študijski program farmacija [Internet]. Ljubljana; 2015 [citirano 16. november 2024]. Dostopno: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/magistrske/2015/Debelak_Katja_mag_nal_2015.pdf
17. Sabatini L, Paolucci D, Marinelli F, Pianetti A, Sbafo M, Bufarini C, et al. Microbiological validation of a robot for the sterile compounding of injectable non-hazardous medications in a hospital environment. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27:e63-8.
18. Tršan M. Proučevanje bioluminescenčne metode za ocenjevanje mikrobiološke kakovosti prostorov v sterilni proizvodnji v bolnišnici: doktorska disertacija [Internet]. Ljubljana; 2020 [citirano 15. september 2024]. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=137119>
19. Weber J, Hauschild J, Ijzerman-Boon P, Fornig RY, Horsch J, Yan L, et al. Continuous Microbiological Environmental Monitoring for Process Understanding and Reduced Interventions in Aseptic Manufacturing. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2019 Mar;73(2):121–34.
20. Behrens D, Schaefer J, Keck CM, Runkel FE. Application of Biofluorescent Particle Counters for Real-Time Bioburden Control in Aseptic Cleanroom Manufacturing. *Applied Sciences* [Internet]. 2022 [citirano 15. september 2024]. Dostopno: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/16/8108/pdf?version=1661416966>
21. Research and Markets. Global Pre-Sterilized/Ready to Use Pharmaceutical Packaging Market Research Report 203-2035: Robotic Systems Revolutionize RTU Fill and Finish Processes, Glass Vials Lead the Way. Research and Markets; 2023 [citirano 20. oktober 2024]. Dostopno: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/10/19/2762920/28124/en/Global-Pre-Sterilized-Ready-to-Use-Pharmaceutical-Packaging-Market-Research-Report-203-2035-Robotic-Systems-Revolutionize-RTU-Fill-and-Finish-Processes-Glass-Vials-Lead-the-Way.html>
22. Felicity T. Facing the Future of Aseptic Manufacturing. *Pharmaceutical Technology Europe.* 2023 Jun;47(6):20–2.
23. Prihodnost biološkega zdravljenja doma – ključna podpora zdravstvenega osebja in sistema [Internet]. Ljubljana; 2021 [citirano 6. oktober 2024]. Dostopno: <https://lek.si/sl/o-nas/za-medije/porocila-za-javnost/1164/prihodnost-biološkega-zdravljenja-doma-kljucna-podpora-zdravstvenega-osebja-in-sistema/>
24. l'ons G. Could pre-filled safety syringes facilitate the adoption of home administration for cancer patients? *J Oncol Pharm Practice.* 2020 Sep;26(8):1934–6.

