

# Razvoj plastične ambalaže za pakiranje farmaceutskog proizvoda

---

**Pavlinec, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:235:448376>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-02**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

# **DIPLOMSKI RAD**

Marko Pavlinec

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE

# DIPLOMSKI RAD

Mentor:

Dr. sc. Mladen Šercer, dipl. ing.

Student:

Marko Pavlinec

0035187819

Zagreb, 2017.

Izjavljujem da sam ovaj rad izradio samostalno koristeći se znanjem stečenim tijekom studija i navedenom literaturom pod stručnim vodstvom profesora dr. sc. Mladena Šercera, dipl.ing. Zahvaljujem profesorici mr. sc. Maji Rujnić-Sokele, dipl. ing na uputstvima i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Marko Pavlinec



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE**



Središnje povjerenstvo za završne i diplomske ispite  
Povjerenstvo za diplomske ispite studija strojarstva za smjerove:  
proizvodno inženjerstvo, računalno inženjerstvo, industrijsko inženjerstvo i menadžment, inženjerstvo materijala te mehatronika i robotika

Sveučilište u Zagrebu Fakultet strojarstva i brodogradnje	
Datum:	Prilog:
Klasa:	
Ur. broj:	

## DIPLOMSKI ZADATAK

Student: **Marko Pavlinec** Mat. br.: 0035187819

Naslov rada na hrvatskom jeziku: **Razvoj plastične ambalaže za pakiranje farmaceutskog proizvoda**

Naslov rada na engleskom jeziku: **Development of Plastic Packaging for Pharmaceutical Product**

Opis zadatka:

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

U radu je potrebno dati pregled novosti na području plastične ambalaže za pakiranje farmaceutskih proizvoda, uz pregled materijala i postupaka proizvodnje. Potrebno je razviti plastičnu ambalažu za farmaceutski proizvod, što uključuje odabir prikladnog plastičnog materijala, te konstrukciju proizvoda u nekoliko varijanti uz primjenu 3D računalnog programa.

U radu je potrebno navesti korištenu literaturu i eventualno dobivenu pomoć.

Zadatak zadan:

28. rujna 2017.

Zadatak zadao:

Prof. dr. sc. Mladen Šercer

Datum predaje rada:

30. studenog 2017.

Predviđeni datum obrane:

6., 7. i 8. prosinca 2017.

Predsjednica Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Biserka Runje

## SADRŽAJ:

SADRŽAJ .....	II
POPIS SLIKA .....	IV
POPIS TABLICA .....	VI
POPIS OZNAKA .....	VII
SAŽETAK .....	IX
SUMMARY .....	X
1. UVOD.....	1
2. OPĆENITO O AMBALAŽI .....	2
2.1. Funkcije ambalaže.....	2
2.2. Razine ambalaže .....	3
3. FARMACEUTSKA AMBALAŽA .....	4
3.1. Tržište farmaceutske ambalaže .....	4
3.2. Funkcije farmaceutske ambalaže .....	5
4. POLIMERNI MATERIJALI ZA FARMACEUTSKU AMBALAŽU .....	7
4.1. Polietilen .....	10
4.2. Poli(etilen-tereftalat) .....	15
4.3. Polipropilen.....	17
4.4. Poli(vinil-klorid) .....	19
4.5. Cikloolefinski polimeri i kopolimeri .....	20
5. POSTUPCI PROIZVODNJE FARMACEUTSKE AMBALAŽE .....	22
5.1. Puhanje šupljih proizvoda.....	22
5.1.1. Injekcijsko puhanje .....	22
5.1.2. Ekstruzijsko puhanje .....	23
5.2. Injekcijsko prešanje.....	24
5.3. Postupak BFS.....	26
5.4. Toplo oblikovanje.....	28
6. SMJERNICE ZA PLASTIČNE MATERIJALE ZA FARMACEUTSKU AMBALAŽU [32].....	29
6.1. Opći podaci .....	29
6.2. Specifikacija.....	30
6.3. Studija ekstrakcije .....	30
6.4. Studija interakcije .....	31
6.5. Studija migracije.....	31

6.6. Studija sorpcije.....	32
6.7. Toksikološka dokumentacija.....	32
6.8. Hrvatska farmakopeja .....	35
7. STERILIZACIJA .....	37
7.1. Metode sterilizacije.....	37
7.1.1. Sterilizacija suhom toplinom.....	38
7.1.2. Sterilizacija vlažnom toplinom .....	38
7.1.3. Sterilizacija zračenjem .....	38
7.1.4. Plinska sterilizacija .....	38
8. PROIZVODNJA I PAKIRANJE U „ČISTIM SOBAMA“ .....	39
9. BUDUĆNOST FARMACEUTSKOG TRŽIŠTA I AMBALAŽE .....	41
9.1. Širenje farmaceutskog tržišta .....	41
9.2. Budućnost i razvoj farmaceutske ambalaže .....	41
10. RAZVOJ FARMACEUTSKE AMBALAŽE.....	43
10.1. Razvoj novih materijala i prilagodba proizvodnih procesa.....	44
10.2. Bočica za kapi za oči.....	44
10.3. Prva varijanta ambalaže.....	45
10.4. Druga varijanta ambalaže .....	46
10.5. Treća varijanta ambalaže .....	48
10.6. Odabir materijala .....	50
10.6.1. Materijal spremnika i kapaljke.....	52
10.6.1.1. Reološka svojstva .....	53
10.6.1.2. Toplinska svojstva .....	53
10.6.1.3. Ostala svojstva .....	53
10.6.1.4. Svojstva filma .....	53
10.6.2. Materijal poklopca .....	54
10.6.2.1. Reološka svojstva.....	54
10.6.2.2. Toplinska svojstva .....	54
10.6.2.3. Ostala svojstva .....	54
10.6.2.4. Mehanička svojstva.....	55
11. ZAKLJUČAK .....	56
12. LITERATURA .....	58

## POPIS SLIKA

Slika 4.1. PE-HD bočice cilindričnog oblika .....	12
Slika 4.2. PE-HD bočice kvadratnog oblika.....	12
Slika 4.3. PE-HD bočica za kapljevine .....	12
Slika 4.4. PE-HD bočica za raspršivanje .....	13
Slika 4.5. Sigurnosni zatvarači načinjeni od PE-LD .....	13
Slika 4.6. PE-LD boca za fiziološku otopinu .....	14
Slika 4.7. PE-LD bočice namijenjene za oftalmološku i nazalnu primjenu.....	14
Slika 4.8. Raspršivač za bocu načinjen od PE-LD .....	15
Slika 4.9. PET bočice za kapljevine .....	16
Slika 4.10. PET ambalaža za oralnu higijenu .....	16
Slika 4.11. PET bočica za lijekove u krutom stanju .....	17
Slika 4.12. PP bočica .....	18
Slika 4.13. Poklopci i zatvarači načinjeni od PP .....	18
Slika 4.14. Šprica načinjena od PP-a .....	19
Slika 4.15. Mjehurasta ambalaža .....	20
Slika 4.16. Bočica načinjena od COP .....	21
Slika 4.17. Blister ambalaža načinjena od COC .....	21
Slika 5.1. Postupak injekcijskog puhanja .....	23
Slika 5.2. Stroj za ekstruzijsko puhanje .....	24
Slika 5.3. Sustav za injekcijsko prešanje .....	26
Slika 5.4. Stroj za BFS postupak .....	27
Slika 5.5. Uređaj za izradu mjehuraste ambalaže .....	28
Slika 6.1. Stablo odlučivanja za aktivne tvari .....	33
Slika 6.2. Stablo odlučivanja ovisno o primjeni plastičnog materijala.....	34
Slika 7.1. Metode sterilizacije .....	37
Slika 8.1. „Čista soba“ .....	40
Slika 8.2. „Čista soba“ .....	40
Slika 9.1. Pametna ambalaža .....	42
Slika 10.1. Prva varijanta spremnika .....	45



Slika 10.2. Kapaljka prve varijante spremnika .....	45
Slika 10.3. Poklopac prve varijante spremnika .....	46
Slika 10.4. Prva varijanta bočice .....	46
Slika 10.5. Druga varijanta spremnika .....	47
Slika 10.6. Kapaljka uz drugu varijantu spremnika .....	47
Slika 10.7. Poklopac druge varijante spremnika .....	47
Slika 10.8. Druga varijanta bočice .....	48
Slika 10.9. Treća varijanta spremnika .....	48
Slika 10.10. Kapaljka trećeg spremnika .....	49
Slika 10.11. Poklopac treće varijante spremnika .....	49
Slika 10.12. Treća varijanta bočice .....	50

## POPIS TABLICA

Tablica 4.1. Usporedba svojstva polimernih farmaceutskih materijala .....	9
Tablica 4.2. Shematska struktura i gustoća temeljnih vrsta polietilena .....	10
Tablica 5.1. Usporedba injekcijskog i ekstruzijskog puhanja .....	24
Tablica 8.1. Klasifikacija „čistih soba“ .....	39
Tablica 10.1. Svojstva i utjecajni čimbenici prilikom odabira polimera .....	51

## POPIS OZNAKA

Oznaka	Jedinica	Opis
USD	\$	američki dolar
PE	-	polietilen
PVC	-	poli(vinil-klorid)
PE-LD	-	polietilen niske gustoće
PE-HD	-	polietilen visoke gustoće
PP	-	polipropilen
CO <sub>2</sub>	-	ugljkov dioksid
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	-	etilen
PE-LLD	-	linearni polietilen niske gustoće
PE-MD	-	polietilen srednje gustoće
PE-VLD	-	polietilen vrlo niske gustoće
PET	-	poli(etilen-tereftalat)
<i>V</i>	m <sup>3</sup>	volumen
<i>m</i>	kg	masa
θ	°C	temperatura
PVDC	-	poli(viniliden-klorid)
COP	-	kopoliesterski elastoplastomer
COP	-	cikloolefinski kopolimer
<i>p</i>	Pa	Paskal

EtO	-	etilen-oksid
$t$	s	vrijeme
$\rho$	kg/m <sup>3</sup>	gustoća
BFS	-	<i>Blow-Fill-Seal</i>
Ra	μm	srednje aritmetičko odstupanje profila
HEPA	-	<i>High efficiency particulate air</i>
ISO	-	<i>International Organization for Standardization</i>

## **SAŽETAK**

Cilj ovog rada je predstaviti ambalažu koja se upotrebljava u farmaceutskoj industriji. Farmaceutska industrija jedna je od najbrže rastućih industrija. S razvojem farmaceutske industrije razvija se i polimerna farmaceutska ambalaža.

Dinamički rast ovog područja rezultira pojavom novih, kvalitetnijih materijala i postupaka proizvodnje koji su spomenuti u radu. Veći dio rada odnosi se na predstavljanje najvažnijih farmaceutskih plastičnih materijala i postupaka proizvodnje. Također su prikazani najvažniji zahtjevi koje farmaceutska ambalaža mora ispuniti, te su opisani postupci sterilizacije. Dan je pregled inovacija s područja farmaceutske ambalaže, a predstavljena je i bočica za kapi za oči u nekoliko varijanata.

Ključne riječi: farmacija, polimerna ambalaža, farmakopeja, sterilizacija, bočica za kapi za oči

## **SUMMARY**

The aim of this paper is to present the packaging used in the pharmaceutical industry. The pharmaceutical industry is one of the fastest growing industries. With the development of the pharmaceutical industry, polymeric packaging is being developed.

Dynamic growth of this area results in the emergence of new, better quality materials and production processes mentioned in the paper. Most of the work is related to the presentation of the most important polymer materials and production processes. In the paper are presented the most important requirements that pharmaceutical packaging must meet, and the sterilization procedures are described. It is shown a review of innovations in the field of pharmaceutical packaging and a bottle for eye drops is presented in several variants.

Key Words: pharmacy, polymer packaging, pharmacopoeia, sterilization, eye drops bottle

## 1. UVOD

Posljednjih godina farmaceutska industrija jedna je od najbrže rastućih industrija u svijetu. S razvojem farmaceutske industrije, tj. dolaskom novih proizvoda na tržište, razvija se i farmaceutska ambalaža koja mora ispunjavati sve strože zahtjeve na kvalitetu i sigurnost, a da istovremeno bude cjenovno što prihvatljivija. Područje pakiranja lijekova je jedno od najbitnijih područja, tako da se danas može slobodno tvrditi kako je pakiranje farmaceutskih proizvoda znanost o zatvaranju i čuvanju proizvoda prilikom skladištenja, prijevoza i prodaje do krajnjeg potrošača [1]. Zahvaljujući velikom broju polimernih materijala i novim spoznajama o njima, sve više farmaceutske ambalaže je plastično.

Cilj ovog rada je predstaviti i opisati najzastupljeniju plastičnu farmaceutsku ambalažu, tj. opisati materijale i postupke od kojih je načinjena. U radu su opisani i zahtjevi na farmaceutsku ambalažu te kriteriji koje ona mora zadovoljavati. Rad je podijeljen u jedanaest dijelova. U uvodnom dijelu opisana je općenito ambalaža te su navedene njene glavne funkcije. Drugi dio odnosi se na farmaceutsku ambalažu i njene glavne značajke, dok je središnji dio rada posvećen materijalima koji se upotrebljavaju prilikom izrade farmaceutske ambalaže, te postupcima izrade farmaceutske ambalaže. U radu su navedeni i opisani materijali koji se najviše upotrebljavaju prilikom izrade farmaceutske ambalaže, a isto to se odnosi i na postupke izrade. Nakon toga predstavljeni su zahtjevi na plastične materijale koji se rabe u farmaceutskoj industriji, a navedeni su i zahtjevi iz hrvatske farmakopeje. Uz to navedeni su i opisani postupci sterilizacije. U radu su spomenute i opisane „čiste sobe“ u kojima se odvija proizvodnja i punjenje farmaceutske ambalaže. Nadalje, u radu je dan kratak pregled budućih očekivanja i inovacija u području farmaceutske ambalaže. U predzadnjem poglavlju opisan je postupak razvoja nove farmaceutske ambalaže te su spomenuti ključni čimbenici na koje je potrebno obrati pažnju prilikom razvoja nove farmaceutske ambalaže. Kao primjer, razvijeno je nekoliko varijanata ambalaže za kapi za oči te su za istu odabrani odgovarajući materijali. Rad završava zaključnim razmatranjem.

## **2. OPĆENITO O AMBALAŽI**

Prema definiciji ambalaža je tvorevina u kojoj se nalazi proizvod. Uz pojam ambalaže usko su povezani pojmovi pakiranja, odnosno djelatnost pakiranja, zatim pojam pakovanja kao cjeline proizvoda i ambalaže, te pojam pakovine, odnosno proizvoda sadržanog u ambalaži. Za proizvodnju ambalaže rabe se različiti materijali. Tako ambalaža može biti papirnata, kartonska, metalna, staklena, polimerna ili pak od nekog drugog materijala. Sama ambalaža vrlo često ima i dodatne materijale i opremu kao što su npr. etikete, tisak, crtopis i dr.[2]. Prilikom odabira i oblikovanja ambalaže treba paziti na niz utjecajnih čimbenika. Važno je da ambalaža ispunjava svoju osnovnu funkciju, a to je zaštita i održanje pakovine. Osim toga poželjno je da ambalaža bude pogodna za rukovanje, prijevoz i skladištenje. Posebnu pozornost treba obratiti na odabir materijala i način izradbe jer to znatno utječe na cijenu ambalaže [2].

### **2.1. Funkcije ambalaže**

#### *1. Sadržavanje*

Funkcija sadržavanja prvi je korak u oblikovanju pakiranja nekog proizvoda. U ovom se koraku razmatra priroda proizvoda, odnosno kakav je fizički oblik proizvoda [2]. Funkcija sadržavanja daje veliki doprinos zaštiti okoliša. Loša ambalaža potencijalno dovodi do velikog onečišćenja okoliša i gubitka vrijednosti proizvoda [3].

#### *2. Zaštita*

Roba je na svom putu od proizvođača do potrošača izložena mnogim i raznovrsnim utjecajima koji mogu smanjiti kvalitetu te oštetiti ili uništiti robu. Zadaća ambalaže je da što bolje zaštiti robu dok ona dođe do potrošača. Na cijelom tom putu ambalaža i roba izloženi su mehaničkim naprezanjima, djelovanju klimatskih elemenata, mikroorganizama, insekata i glodavaca [4].

#### *3. Distribucija*

Odnosi se na prijevoz dobara od mjesta proizvodnje do mjesta potrošnje. Cilj ove funkcije ambalaže je racionalno korištenje transportnog i skladišnog prostora [4].



#### *4. Prodaja*

Prodajne funkcije ambalaže usklađuju se sa suvremenim razvojem trgovine robom široke potrošnje, odnosno samoposlužnom tehnikom prodaje. Prodajna ambalaža racionalizira prodaju. To znači da se pakira ona količina robe koja odgovara potrebama kupca. Kolika će biti količina robe zapakirana u prodajnu jedinicu ambalaže ovisi o vrsti robe, načinu njezine uporabe, trajnosti, kupovnoj moći potrošača i ostalim čimbenicima [4].

#### *5. Uporaba*

Uporabna funkcija odnosi se na lakoću uporabe, zatim na ukrasno djelovanje ambalaže i uporabnu funkciju nakon iskorištenja sadržaja ambalaže [4].

#### *6. Informiranje i komunikacija*

Ambalaža ima i ulogu komunikacije s potrošačem. Ovo je vrlo složena uloga zbog mnogo razina na kojima se odvija [4]. Komunikacijska funkcija omogućuje trenutno prepoznavanje proizvoda i funkcioniranje samoposluživanja [3].

### **2.2. Razine ambalaže [2]**

#### *1. Primarna*

To je ona ambalaža koje se nalazi u izravnom kontaktu s proizvodom. Funkcija primarne ambalaže je sadržavanje i sprječavanje kemijske ili biološke promjene koje bi mogle štetni utjecati na proizvod te kao zaštita od mehaničkih utjecaja.

#### *2. Sekundarna*

Ona koje se nalazi oko primarne ambalaže. Predstavlja dodatnu fizičku barijeru.

#### *3. Tercijarna*

Služi za skupnu otpremu proizvoda. Tu spadaju različite palete, bačve i drugo.

### **3. FARMACEUTSKA AMBALAŽA**

Farmaceutska ambalaža se sastoji od različitih komponenata koje okružuju farmaceutski proizvod od vremena proizvodnje do njegove upotrebe. Pakiranje farmaceutskih proizvoda može se definirati kao znanost, tehnika ili tehnologija koja obuhvaća zaštitu proizvoda prilikom distribucije, skladištenja, prodaje i korištenja [5]. Pakiranje farmaceutskih proizvoda jedno je od najkompleksnijih načina pakiranja uglavnom zahvaljujući prirodi proizvoda. Čisti proizvodni pogoni zajedno sa zakonskom regulativom, koja takve uvjete zahtijeva, znače da se pakiranje farmaceutskih proizvoda uvelike razlikuje od pakiranja ostalih proizvoda, pa čak i od pakiranja hrane [6]. Polimerna farmaceutska ambalaža, osim što kvalitetno ispunjava svoju osnovnu zadaću, a to je zaštita proizvoda od proizvođača do potrošača, pruža i novu alternativu u borbi protiv krivotvorenja i zlouporabe lažnih lijekova [7].

#### **3.1. Tržište farmaceutske ambalaže**

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2014. godine, godišnja vrijednost farmaceutskog tržišta iznosila je oko 300 milijardi USD, a u naredne tri godine očekuje se njen porast do 400 milijardi USD. Deset farmaceutskih tvrtki kontrolira više od jedne trećine svjetskog tržišta farmaceutske industrije. Od tih deset tvrtki, šest se nalazi u Sjedinjenim Američkim Državama, a četiri u Europi. Iako farmaceutska zajedno s medicinskom ambalažom čine svega oko 5 % svjetske industrije pakiranja, njihov značaj je golem. Koliko brzo raste tržište farmaceutske ambalaže govori i podatak kako je 2010. vrijednost svjetskog tržišta farmaceutske ambalaže godišnje iznosila 47,8 USD [5]. Prema predviđanjima prosječna vrijednost tržišta farmaceutske ambalaže trebala bi se kontinuirano povećati te se tako očekuje da će vrijednost tržišta farmaceutske ambalaže 2018. iznositi 78,79 milijardi USD, što je iznimno veliko povećanje [8].

U narednim godinama, s obzirom na dinamičan rast ovog područja pakiranja, farmaceutska i medicinska industrija pakiranja postaju pokretačka sila za cijelo područje pakiranja. Upravo zbog nepromjenjivih zahtjeva na lijekove, farmaceutska industrija pakiranja neosjetljiva je na makroekonomske čimbenike [5].

## **3.2. Funkcije farmaceutske ambalaže [1]**

Svrha farmaceutske ambalaže nije samo da služi kao zaštita protiv raznih vanjskih utjecaja kao što su vlaga, svjetlost, kisik, nego da i svojim dizajnom bude što pristupačnija i sigurnija. Osim što štiti od bioloških i mehaničkih utjecaja, farmaceutska ambalaža mora pružati točnu informaciju o proizvodu. U narednim točkama bit će opisane funkcije koje farmaceutska ambalaža mora ispunjavati.

### *1. Barijerna zaštita*

Podrazumijeva zaštitu protiv svih vanjskih štetnih utjecaja koji mogu promijeniti svojstva proizvoda.

### *2. Fizička zaštita*

Podrazumijeva zaštitu farmaceutske ambalaže protiv fizičkih oštećenja.

### *3. Biološka zaštita*

Podrazumijeva zaštitu od biološkog onečišćenja proizvoda.

### *4. Identifikacija*

Ambalaža treba pružati jasne informacije o proizvodu. Život pacijenata može ovisiti o brznoj i točnoj identifikaciji u nekim hitnim slučajevima.

### *5. Podaci i informacije*

Farmaceutska ambalaža treba sadržavati informacije o pravilnoj upotrebi, količinama, sastavu proizvoda, nuspojave te upozorenja.

### *6. Zaštita*

Farmaceutska ambalaža mora posjedovati određene značajke koje sprječavaju njezino krivotvorenje. Također mora biti oblikovana na način da onemogućava korištenje maloj djeci.

### *7. Tržišna*

Često se rabi kao tržišni alat kako bi bila prepoznatljiva na tržištu i prenijela određenu poruku korisnicima.

### *8. Praktičnost*

Ambalaža mora biti dovoljno jednostavna kako bi se omogućilo olakšano rukovanje, distribucija i uporaba samog proizvoda.

#### 4. POLIMERNI MATERIJALI ZA FARMACEUTSKU AMBALAŽU

Sve do nedavno staklo je bilo dominantna farmaceutska ambalaža. No, zahvaljujući velikom broju polimera i njihovim dobrim svojstvima tržište farmaceutske ambalaže nezamislivo je bez polimernih materijala. Nakon što su znanstvenici sredinom 20. stoljeća došli do važnih spoznaja o polimerima, oni postaju sve zastupljeniji na tržištu ambalažnih proizvoda i taj se trend zadržao do danas. Ova pojava osobito se očitovala na tržištu farmaceutske ambalaže [2]. Glavne prednosti polimerne farmaceutske ambalaže u odnosu na staklenu su sljedeće:

- nije lomljiva
- lagana i otporna na curenje
- jeftine proizvodnje
- lako oblikovljiva
- kemijski inertna i ne hrđa [9].

Prilikom odabira polimernog materijala treba voditi računa o strukturi polimera, kemijskom sastavu i fizičkom stanju jer oni utječu na svojstva polimera. Kemijski sastav uključuje atome koji izgrađuju polimerne molekule i broj prostornog razmještaja tih atoma, a određen je kemijskim sastavom monomera koji izgrađuju polimer kao i uvjetima polimerizacije [3].

Neka od svojstava i zahtjeva polimernih farmaceutskih materijala su da su oni [10]:

- čisti materijali
- lako prerađljivi
- dugoročno raspoloživi
- imaju raspoložive certifikate zdravstvenih organizacija.

Kada se govori o plastičnoj ambalaži, kako bi lijek ostao zaštićen, posebnu pažnju potrebno je posvetiti sljedećim faktorima [9]:

- 1) **Prodiranje** – prijenos plinova, para ili kapljevina kroz plastičnu ambalažu može imati negativan učinak na lijek.

- i) prodor vodene pare i kisika kroz plastičnu stjenku u lijek može uzrokovati promjenu sastava, pogotovo ako je oblik doziranja osjetljiv na hidrolizu i oksidaciju. Temperatura i vlažnost okoline utječu na propusnost kisika i vode.
  - ii) Formulacije koje sadrže hlapljive sastojke mogu se mijenjati kada se skladište u plastičnoj ambalaži zbog migracije sastojaka kroz ambalažu. Tako primjerice lijekovi mogu promijeniti okus.
- 2) **Curenje** – aditivi koji se dodaju u plastiku mogu reagirati s lijekom. Određene boje mogu migrirati u parenteralnu otopinu i uzrokovati toksičan učinak. Oslobođanje sastojaka iz plastične ambalaže može dovesti do kontaminacije lijeka, te postoji mogućnost katalizacije neke reakcije u otopini.
- 3) **Sorpcija** – podrazumijeva selektivno upijanje tvari (plinova, para, kapljevina, krutina) od neke druge tvari, prijanjanje jedne tvari uz drugu. Gubitak tvari iz lijeka zbog sorpcije može značajno utjecati na terapijsku učinkovitost lijeka. Glavni čimbenici koji utječu na karakteristike sorpcije iz proizvoda su: kemijska struktura otopljene tvari, pH vrijednost, sustav otapala, koncentracija otopljene tvari, temperatura, vrijeme kontakta i područje kontakta.
- 4) **Kemijska reaktivnost** – određeni sastojci koji se primjenjuju u plastičnim formulacijama mogu kemijski reagirati s jednom ili više komponenta lijeka. Čak i mikro količine kemijskih nespojivih tvari mogu promijeniti izgled plastičnog materijala i lijeka.
- 5) **Izmjena** – pod ovim pojmom podrazumijeva se fizička i kemijska promjena ambalažnog materijala pod utjecajem lijeka. Deformacija u polietilenskim spremnicima često je uzrokovana prožimanjem plinova i para iz okoline ili pak migriranjem sadržaja kroz stijenke ambalaže. Valja spomenuti neke od sljedećih napomena:
  - i. ulja omekšavaju PE i PVC
  - ii. fluorirani ugljikovodici napadaju PE i PVC

- iii. plastifikatori ekstrahirani određenim otapalima čine stijenku krutom.

U nastavku su opisani najzastupljeniji plastični farmaceutski materijali, a u tablici 4.1 uspoređena su svojstva nekih od najzastupljenijih plastičnih farmaceutskih materijala.

**Tablica 4.1. Usporedba svojstva polimernih farmaceutskih materijala [11]**

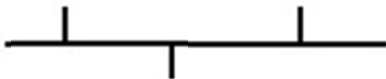
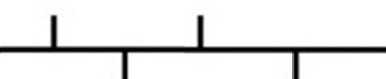
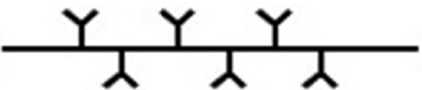
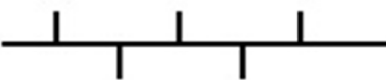
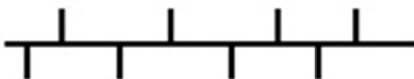
Svojstva	PE - LD	PE - HD	PP	PVC
jasnoća	djelomično providan	djelomično providan	jasan	jasan
apsorpcija vode	loša	loša	loša	loša
krutost	loša	umjerena	umjerena do dobra	umjerena do dobra
Propusnost na				
vodenu paru	loša	jako loša	jako loša	loša do dobra
kisik	dobra	umjerena do dobra	umjerena do dobra	loša
CO <sub>2</sub>	dobra	umjerena do dobra	umjerena do dobra	loša
Postojanost na				
kiseline	jako dobra	jako dobra	jako dobra	jako dobra
alkohol	dobra	dobra	dobra	jako dobra
lužine	dobra	dobra	jako dobra	dobra

mineralna ulja	loša	umjerena	umjerena	dobra
toplinu	loša	umjerena	dobra	loša do umjerena
svjetlost	loša	umjerena	dobra	loša do umjerena
hladnoću	izvrsna	izvrsna	loša do umjerena	loša do umjerena
veliku vlagu	izvrsna	izvrsna	izvrsna	izvrsna

#### 4.1. Polietilen

Polietilen je kristalasti plastomer koji se industrijski proizvodi polimerizacijom etilena  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ . Osnovni građevni elementi polietilena su vodikovi i ugljikovi atomi poslagani u etilen monomer,  $\text{C}_2\text{H}_4$ . Tijekom procesa polimerizacije, etilen monomeri se slažu u duge molekulske lance [12]. Postoje tri osnovna tipa polietilena: polietilen niske gustoće (PE-LD), linearni polietilen niske gustoće (PE-LLD) i polietilen visoke gustoće (PE-HD) [3]. U tablici 4.2 shematski su prikazane strukture i gustoća temeljnih vrsta polietilena.

**Tablica 4.2. Shematska struktura i gustoća temeljnih vrsta polietilena [3]**

NAZIV	KRATICA	STRUKTURA	GUSTOĆA [ $\text{g/cm}^3$ ]
Polietilen visoke gustoće	PE-HD		0,941 - 0,960
Polietilen srednje gustoće	PE-MD		0,926 - 0,940
Polietilen niske gustoće	PE-LD		0,910 - 0,925
Linearni polietilen niske gustoće	PE-LLD		0,925 - 0,940
Polietilen vrlo niske gustoće	PE-VLD		< 0,910



Svojstva koja određuju većinu karakteristiku polietilena su kristalnost (gustoća), prosječna molekularna masa i raspodjela molekularnih masa. O kratkolančanoj granatosti polimera ovise gustoća i mjera kristalnosti polimera [3]. PE-HD ima linearnu strukturu makromolekula, prema tome i veliki udio kristalne faze (90-92%), višu gustoću i talište. Povećanjem količine kratkih lanaca ili njihove duljine, smanjuje se kristalnost. PE-LD ima kristalnost između 60 i 75%, a PE-LLD između 60 i 85 % [3]. S povećanjem kristalnosti i gustoće raste barijernost na plinove i vodenu paru, omekšavalište i krutost, te rastezna svojstva, no smanjuje se savojna žilavost pri niskim temperaturama i tenzokorozivna čvrstoća. Polietilen je postojan na veliki broj kemikalija, osim oksidirajućih kiselina, halogenih elemenata i malog broja ketona. Pri sobnoj temperaturi netopljiv je u svim otapalima i bubri samo nakon duljeg izlaganja. PE-LD ima dobra svojstva rastezne čvrstoće, savojne žilavosti, a zadržava svoju čvrstoću i do -60°C. Izvrsno mu je svojstvo nepropusnosti na vodu i vodenu paru, ali ne i na plinove. Višu postojanost na utjecaj otapala kao i na propusnost plinova i para pokazuje PE-HD. Polietilen je zbog ugljikovodične prirode potpuno postojan na utjecaj i adsorpciju vode [3]. Kad je izložen ultraljubičastom zračenju, polietilen je podložan procesima kemijske ili toplinske razgradnje. Ovi se procesi odvijaju uz sniženje molekularne mase, nastajanje niskomolekulnih produkata i umreženih struktura uz znatno sniženje mehaničkih i električkih svojstava. Razgradnja se povećava tijekom procesa pri povišenim temperaturama ili duljim izlaganjem atmosferilijama. Stoga se polietilenu dodaju različiti dodatci kao što su [3]:

- toplinski stabilizatori (za sprječavanje razgradnje)
- UV stabilizatori (za sprječavanje razgradnje pod utjecajem Sunca)
- sredstva za sljublivanje
- antistatici.

#### *Područje primjene:*

U farmaceutskoj industriji PE-HD se primjenjuje za izradu bočica u kojima se nalaze lijekovi u čvrstom stanju kao što su npr. tablete, kapsule i sl. Bočice mogu biti različitih dimenzija, oblika i boja. Na slici 4.1 su prikazane bočice cilindričnog oblika, a na slici 4.2 bočice kvadratnog oblika.



**Slika 4.1. PE-HD bočice cilindričnog oblika [13]**



**Slika 4.2. PE-HD bočice kvadratnog oblika [13]**

Bočice načinje od PE-HD služe i za čuvanje lijekova u kapljevitom stanju. Primjer takve bočice prikazan je slikom 4.3. PE-HD se također upotrebljava za izradu bočica za raspršivanje. Primjer bočice načinjen od PE-HD prikazan je na slici 4.4.



**Slika 4.3. PE-HD bočica za kapljevine [14]**



**Slika 4.4. PE-HD bočica za raspršivanje [15]**

Prilikom izrade bočica od nekih drugih plastičnih materijala, često se poklopci ili zatvarači zbog sigurnosnih razloga izrađuju od PE-HD. Primjer takvih zatvarača prikazan je na slici 4.5.



**Slika 4.5. Sigurnosni zatvarači načinjeni od PE-LD [15]**

PE-LD se primjenjuje za izradu boca u kojima se čuvaju kapljevine za oftalmološku, nazalnu i parenteralnu primjenu. PE-LD se rabi i za izradu vreća u kojima se čuva aktivna farmaceutska tvar. Na slici 4.6 prikazana je boca načinjena od PE-LD u kojoj se nalazi fiziološka otopina, a na

slici 4.7 prikazane su bočice u kojima se čuvaju kapljevine namijenjene za oftalmološku i nazalnu primjenu.



**Slika 4.6. PE-LD boca za fiziološku otopinu [16]**



**Slika 4.7. PE-LD bočice namijenjene za oftalmološku i nazalnu primjenu [15]**

Vrlo veliku primjenu PE-LD nalazi pri izradi poklopaca ili zatvarača za bočice načinjene od PE-HD. Kod izrade bočica za raspršivanje, PE-LD se rabi za izradu raspršivača, a primjer takvog raspršivača prikazan je na slici 4.8.



**Slika 4.8. Raspršivač za bocu načinjen od PE-LD [15]**

## **4.2. Poli(etilen-tereftalat)**

Poli(etilen-tereftalat) (PET) spada u skupinu zasićenih poliesteru, polimernih materijala koji u temeljnim makromolekulnim segmentima sadrže esterske skupine  $-\text{CO}\cdot\text{O}-$ . PET je kondenzacijski polimer, što znači da proces polimerizacije uključuje uklanjanje vode, a dobiva se reakcijom stupnjevitih polimerizacija tereftalne kiseline i etilen-glikola. Molekulna masa obično se opisuje pojmom strukturne ili intrinzične viskoznosti. Strukturna viskoznost ima dimenzije recipročne gustoće, tj.  $\text{cm}^3/\text{g}$ , ali je vrlo često izražena i kao  $100 \text{ ml/g}$ . Strukturna viskoznost PET-a obilježje je fizičkih svojstava gotovog proizvoda koji su posljedica viskoznosti taljevine. Npr. čvrstoća boce ovisi o strukturnoj viskoznosti polimera, odnosno ako se upotrebljava polimer s visokom strukturnoj viskoznosti, boca iste čvrstoće može se postići s tanjim predoblikom, pa se time troši manje materijala i proizvodi se manje otpada. Tip PET-a za vlakna ima raspon strukturne viskoznosti od 0,6 do 0,7 dl/g. Tip PET-a za boce ima raspon od 0,7 do 0,9 dl/g. Posebne metode nužne su da bi se povećala strukturna viskoznost na više od 0,9 dl/g. Najčešća metoda je polimerizacija u čvrstom stanju, koja zahtjeva višesatno izvođenje pri povišenoj temperaturi. PET ne treba omekšavala ili neke druge dodatke. Žilav je i izvrsne je prozirnosti i sjaja. Lagan je i postojan na napukline zbog naprezanja (tenzokoroziju). Izvrsne je dimenzijske stabilnosti i posjeduje vrlo dobro svojstvo barijernosti na vodenu paru, kisik i ugljikov dioksid. PET se može ojačati staklenim vlaknima da bi se proizvodili injekcijski prešani proizvodi s visokom toplinskom postojanošću i visokom žilavošću. Postojanost PET-a na kemikalije i otapala bitno se poboljšava povišenjem kristalnosti polimera. Kristalasti PET ima oštro izraženo talište, koje se mijenja ovisno o sastavu i uvjetima kristalizacije. Talište kristalnog homopolimernog PET-a je od 252 do 255°C, a kopolimeri se tale već pri 235°C.

Ovisno o stupnju kristalnosti, gustoća PET-a je 1,31 do 1,45 g/cm<sup>3</sup>. Može biti raznih boja, no glavna potražnja za ambalažu je za prozirnim PET-om [3].

#### *Područje primjene*

U farmaceutskoj industriji PET se primjenjuje za izradu bočica. Najčešće se u PET bočicama čuvaju kapljevine, a bočice mogu biti različitih veličina i oblika. Na slici 4.9 prikazane su PET bočice namijenjene za čuvanje kapljevina. PET bočice nalaze veliku primjenu pri izradi bočica za oralnu higijenu, slika 4.10. Osim za kapljevine, u PET bocama se mogu čuvati lijekovi u krutom stanju. Tako se primjerice od PET-a izrađuju bočice u kojima se čuvaju šumeće tablete. Na slici 4.11 prikazana je PET bočica namijenjena čuvanju lijekova u krutom stanju.



**Slika 4.9. PET bočice za kapljevine [17]**



**Slika 4.10. PET ambalaža za oralnu higijenu [17]**



**Slika 4.11. PET bočica za lijekove u krutom stanju [17]**

### **4.3. Polipropilen**

Polipropilen (PP) je plastomer linearnih makromolekula opće formule  $-(CH(CH_3)-CH_2)_n-$ . Polipropilen je jedan od najlakših polimernih materijala, gustoća  $0,9 - 0,91 \text{ g/cm}^3$ , a ovisno o položaju metilne grupe, razlikuju se [5]:

- izotaktni PP (metilna grupa na istoj strani polimernog lanca)
- sindiotaktni PP (jedna i druga strana lanca)
- ataktni PP (slučajni raspored) .

Polipropilen je polimer iz porodice poliolefina, a može biti homopolimer, kopolimer (statistički i blok kopolimer), te elastomerom modificirani PP. Mnoga svojstva polipropilena slična su svojstvima polietilena niske gustoće. No, polipropilen ima višu tvrdoću i rasteznu čvrstoću, elastičniji je, prozirniji i sjajniji, uz podjednaku propusnost za plinove i pare. Nedostatak polipropilena je niska žilavost, posebno pri nižim temperaturama (već pri  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  postaje krhak).

Kao i većina kristalastih poliolefina, polipropilen je vrlo postojan prema djelovanju vode, organskih otapala, maziva i anorganskih kemikalija. Nepostojan je prema jakim oksidansima, pa je podložan toplinskoj razgradnji, posebno pri povišenim temperaturama kojima je izložen u tijeku preradbe. Dodatkom malih količina antioksidansa, kao što su supstituirani fenoli i amini, taj se nedostatak gotovo potpuno uklanja [3].

*Područje primjene:*

PP se primjenjuje za izradu bočica za farmaceutske lijekove (slika 4.12). Osim što se primjenjuje za proizvodnju bočica za lijekove, PP se rabi za izradu poklopaca i zatvarača kojim se zatvaraju bočice načinjene od PET-a ili PE-HD-a. Na slici 4.13 prikazani su poklopci i zatvarači načinjeni od PP-a koji služe za zatvaranje bočica. Slika 4.14 prikazuje špricu načinjenu od PP-a. Ovakve šprice mogu se rabiti za izuzimanje otopina iz boca.



**Slika 4.12. PP bočica [12]**



**Slika 4.13. Poklopci i zatvarači načinjeni od PP [17]**





Slika 4.14. Šprica načinjena od PP-a [18]

#### 4.4. Poli(vinil-klorid)

Poli(vinil-klorid) je naziv za skupinu plastomera koji sadržavaju makromolekule s ponavljajućim  $-CH_2-CHCl-$  jedinicama. Svojstva osnovnog polimera mogu se lagano modificirati. Poznato je više od stotinu vrsta plastomera na osnovi vinil-klorida. Razlikuju se po postupcima dobivanja, vrsti i količini prisutnog omekšavala, sadržaju komonomera ili drugih polimera. Zahvaljujući dobroj kompatibilnosti s omekšavalima i drugim dodacima, širokom području primjene, te dobroj preradljivosti i niskoj cijeni, PVC je najviše rabljeni vinilni polimer [12].

##### *Područje primjene:*

U farmaceutskoj industriji služi za izradu PVC filmova za mjehurastu (*blister*) ambalažu, te za izradu bočica različitih oblika i veličine. Na slici 4.15 prikazana je mjehurasta ambalaža s PVC filmom. PVC filmovi moraju biti dovoljno čvrsti i kruti kako bi predstavljali fizičku zaštitu za farmaceutski proizvod. S druge pak strane, istiskivanje proizvoda iz *blister* ambalaže ne smije biti preteško. Upravo zbog tih razloga debljina PVC filmova iznosi između 0,2 i 0,3 mm. ovisno o veličini i obliku mjehura. PVC filmovi su prozirni, kruti, postojani na utjecaj atmosferilija, vlage i kemikalija. Kao zaštitna prevlaka na PVC filmu rabi se poli(viniliden-klorid). PVDC ima znatno manju propusnost plinova i vlage i to čak od 5 do 10 puta. Debljina PVDC prevlake iznosi od 0,025 do 0,05 mm. Prednost PVDC-a u odnosu na ostale polimere je u tome što predstavlja barijeru i za zrak, i vodenu paru, dok kod većine ostalih to nije slučaj [19]. Zbog ekoloških razloga nastoji se ukloniti PVC iz područja pakiranja farmaceutske ambalaže. Naime

PVC je glavni izvor klora u spalionicama komunalnog otpada te znatno doprinosi emisiji dioksina, a na odlagalištima komunalnog otpada pridonosi stvaranju dioksina i furana ukoliko dođe do požara. Također PVC može negativno utjecati na uporabu druge plastike u miješanom plastičnom otpadu.



**Slika 4.15. Mjehurasta ambalaža [20]**

#### **4.5. Cikloolefinski polimeri i kopolimeri**

Pojavom novih tehnologija i tehnološkim napretkom, pojavili su se novi izazovi za ambalažu, a samim time i nova generacija materijala. Jedni od novijih materijala koji su pronašli mjesto na tržištu farmaceutske ambalaže je skupina cikloolefinskih polimera i kopolimera. Ove iznimno čiste materijale odlikuje visoka jasnoća te pružaju novu razinu sigurnosti što je idealno za sve složene i aktivne farmaceutske tvari [21]. Cikloolefinski polimeri i kopolimeri sastavljeni su od sličnih monomernih građevnih blokova. Optička svojstva svih cikloolefinskih polimera slična su onima koje ima staklo. Gotovo svi su vrlo kruti i mogu biti injekcijski prešani ili ekstrudirani. Odabir specifičnog cikloolefinskog materijala često zavisi o toplinskoj postojanosti, načinu proizvodnje, traženim svojstvima i cijeni. U svim slučajevima cikloolefini su znatno manje skloni lomu u odnosu na staklo. Uz to manje su mase i omogućuju konstruktorima veću slobodu prilikom dizajniranja ambalaže. Cikloolefinski materijali se mogu vrlo lako sterilizirati što je osobito važno u farmaceutskoj industriji [22].

##### *Područje primjene:*

Cikloolefinski polimeri i kopolimeri najviše se rabe za izradu prethodno napunjenih šprica. Visoka čistoća i visoka dimenzijska točnost omogućavaju duži vijek trajanja i točnije doziranje cjepiva. Visoka postojanost na vlagu dodatno produžuje trajnost cjepiva i njegovu stabilnost.

Osim za izradu šprica ovi materijali nalaze primjenu u izradi bočica za lijekove (slika 4.16). Zbog svoje iznimne jasnoće podsjećaju na staklo, ali su znatno lakši i manja je vjerojatnost da će se razbiti. Cikloolefinski polimerni materijali mogu se rabiti za izradu mjehuraste ambalaže upravo zbog svoje izvrsne jasnoće, mogućnosti oblikovanja te dobre postojanosti na vlagu (slika 4.17). Također su prikladni za izradu višeslojne barijere *blister* filmova u jednom prolazu, a to se može izraditi koekstrudiranjem. Na taj način izbjegava se proces laminiranja i prevlačenja koji su zahtijevali prethodni postupci. Zahvaljujući amorfnoj prirodi ovi polimeri mogu stati uz bok s materijalom kao što je PVC.



**Slika 4.16. Bočica načinjena od COP [23]**



**Slika 4.17. Blister ambalaža načinjena od COC [20]**

## **5. POSTUPCI PROIZVODNJE FARMACEUTSKE AMBALAŽE**

Polimerne tvari i polimerni materijali pretvaraju se u polimerne tvorevine mnogobrojnim reakcijskim i nereakcijskim postupcima. U proizvodnji polimernih tvorevina težište je na postupcima kojima se povezuju čestice, praoblikovanju (preradbi). Proizvodnja polimernih tvorevina obuhvaća postupke praoblikovanja polimera, preoblikovanja i obradbe polimernih priprema, povezivanja te oplemenjivanja polimernih izradaka [3].

U nastavku će biti ukratko opisani postupci koji se rabi za izradu farmaceutske ambalaže.

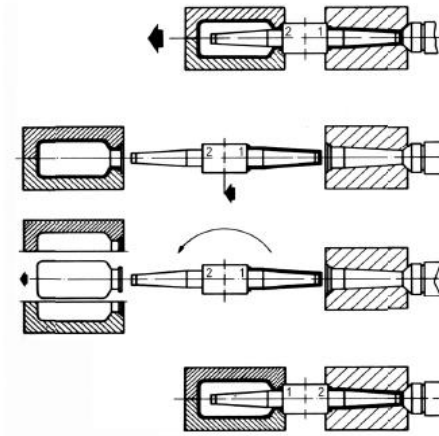
### **5.1. Puhanje šupljih proizvoda**

Puhanje šupljih tijela ciklički je postupak preoblikovanja priprema djelovanjem stlačenog zraka u tvorevinu, šuplje tijelo koje učvršćuje svoj oblik hlađenjem [12]. Budući da postoji više vrsta puhanja, izbor postupka ovisi ponajviše o željenoj kvaliteti puhanog proizvoda. Neki od faktora su čvrstoća i težina plastenke, potrebna debljina stijenke, točnost i preciznost izmjera, kvaliteta površine i sjaj [3]. Dva su osnova postupka puhanja, a to su ekstruzijsko i injekcijsko. Oba postupka se primjenjuju za izradu bočica koje se rabe kao ambalaža za farmaceutske proizvode. U narednim poglavljima bit će ukratko predstavljeni postupci injekcijskog i ekstruzijskog puhanje.

#### **5.1.1. Injekcijsko puhanje**

Ovaj postupak primjenjuje se pri izradbi šupljih tijela nepropusnih za plinove i kvalitetne površine. Ovim postupkom se uglavnom izrađuju bočice u kojima se nalaze lijekovi bilo u krutom ili kapljevitom stanju. Ovakvi proizvodi dosta se upotrebljavaju još i u medicini i kozmetici, a služe i za izradu različitih posuda za pakiranje. Injekcijsko puhanje sastoji se od dvije radne faze. U prvoj fazi priprema se izrađuje injekcijskim prešanjem. Taljevina se ubrizgava u kalup, gdje se nalazi jezgreno puhalo. Nakon završetka procesa injekcijskog prešanja, otpresak ostaje na jezgri i prenosi najčešće okretanjem jezgre u kalup za puhanje. Kroz jezgru puhala upuhuje se zatim stlačeni zrak i otpresak se širi i potiskuje do stijenki kalupa [12].

Kalup mora biti tako izrađen da se lako može ukloniti zrak koji se prije upuhavanja nalazio u prostoru između cijevi i zatvorenog kalupa. Hlađenje proizvoda često traje dugo, a kako bi se to ubrzalo umjesto stlačenog zraka puhalom se može dovesti i ukapljeni ugljikov dioksid ili dušik [2]. Na slici 6.1. prikazan je postupak injekcijskog puhanja.



**Slika 5.1. Postupak injekcijskog puhanja [12]**

### **5.1.2. Ekstruzijsko puhanje**

Ovim postupkom u farmaceutskoj industriji uobičajeno se izrađuju bočice manjih dimenzija kao što je primjerice bočica u kojoj se nalaze kapi za oči. Ekstruzijsko puhanje je ciklički postupak preoblikovanja pretvaranjem priprema u šuplje tijelo. Pritom stlačeni zrak oblikuje unutrašnjost, a kalupna šupljina vanjski oblik proizvoda koji zatim očvršćuje hlađenjem [23]. Proizvodi mogu biti osnosimetrični, a mogu biti i nekog drugog nepravilnog oblika [12]. Postupkom ekstruzijskog puhanja mogu se učinkovito proizvoditi bočice manjeg volumena od 5 ml, kao što je i slučaj pri izradi bočice koja sadrži kapi za oči, pa sve do 5000 ml. Prednost ovog postupka je što omogućuje postizanje točno željene debljine stijenke, te što su troškovi alata niži [12]. Na slici 6.2 prikazan je stroj za ekstruzijsko puhanje.



**Slika 5.2. Stroj za ekstruzijsko puhanje [25]**

U tablici 5.1. uspoređeni su postupci injekcijskog i ekstruzijskog puhanja.

**Tablica 5.1. Usporedba injekcijskog i ekstruzijskog puhanja [26]**

Injekcijsko puhanje	Ekstruzijsko puhanje
Nema otpada	20-40 % otpada tijekom proizvodnje
Jedinstvena debljina stijenke	Debljina stijenke varira
Odstupanje mase boce od 1 %	Odstupanje mase boce od 3 %
Sporije vrijeme ciklusa / više šupljina	Brže vrijeme ciklusa / manje šupljina
Tanje stijenke teže kontrolirati	Mogućnost debele i tanke stijenke
Jedan radnik na 4-6 strojeva	Jedan radnik na 1-2 stroja
Proces je kontroliran i ponovljiv bez prilagodbi	Varijabilni proces zahtijeva stalnu prilagodu
Gotovo da i nema pomoćne opreme	Potrebno puno pomoćnih uređaja

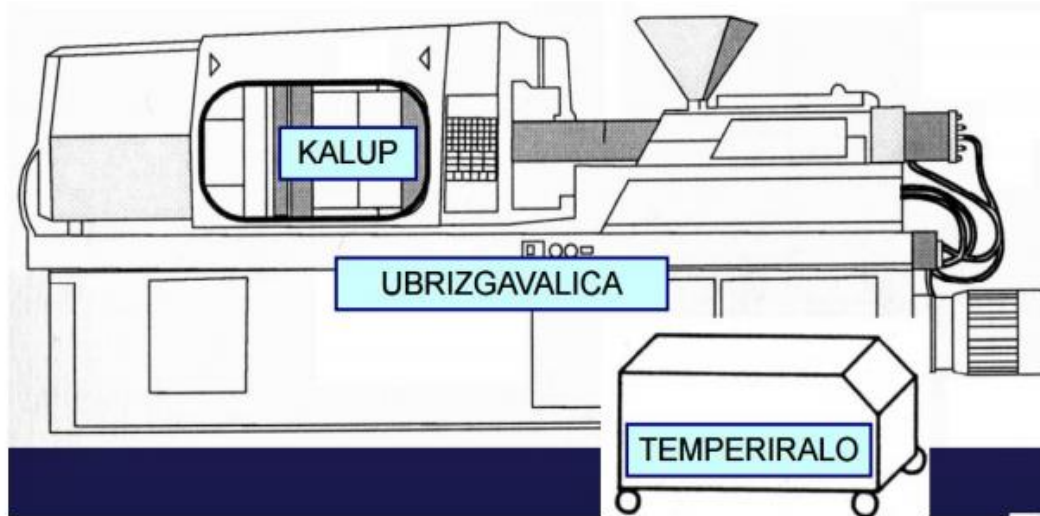
## 5.2. Injekcijsko prešanje

U farmaceutskoj industriji ovim se postupkom izrađuju poklopci i zatvarači za razne bočice. Ovim postupkom se izrađuju i šprice. Injekcijsko prešanje je najvažniji ciklički postupak preradbe polimera. Postupak injekcijskog prešanja prikladan je za izradu dijelova od

materijala iz skupina plastomera, duromera i elastomera. Nužnu opremu za taj postupak čine stroj, ubrizgavalica, kalup i temperiralo kalupa [12].

Kalup se u osnovi sastoji od dva pomična dijela koji, kada su zatvoreni, odnosno međusobno sklopljeni, tvore šupljinu koja u potpunosti definira geometriju budućeg proizvoda. Radi kontrole zagrijavanja i sprječavanja toplinske razgradnje materijala ili njegove prerane polimerizacije, temperatura stijenke kalupne šupljine mora se održavati u propisanim granicama. Zbog toga se kalup temperira vodom ili uljem koji cirkuliraju kroz posebne u njemu izrađene kanale i provrte za temperiranje. Dodavanjem raznih pomičnih umetaka i jezgri u kalup moguće je oblikovati i vrlo komplicirane i složene proizvode, ali to dovodi do znatnog poskupljenja kalupa. Sam postupak odvija se tako da se po zatvaranju kalupa iz ubrizgavalice u kalupnu šupljinu ubrizga polimerna taljevina u količini dostatnoj za punjenje kalupne šupljine. Nakon isteka vremena potrebnog za dostatno ohlađivanje i skrućivanje proizvoda, kalup se otvara, a proizvod se s pomoću izbacivala izbacuje iz kalupa. Potom slijedi ponovno zatvaranje kalupa i ponavljanje opisanog ciklusa. Tlakovi koji se javljaju u kalupnoj šupljini tijekom ciklusa mogu narasti i do 200 MPa. Da bi se osigurao pravilan oblik i izmjere proizvoda, kalupi kod injekcijskog prešanja moraju biti masivni i kruti. Zbog toga polovice kalupa moraju biti kvalitetno vođene jedna prema drugoj s pomoću posebnih vodilica, a sklop za zatvaranje kalupa mora osigurati dovoljno velike sile koje će ga držati zatvorenim u fazi ubrizgavanja polimerne taljevine i skrućivanja proizvoda. Pored toga, sljubnica kalupa mora biti osobito precizno i kvalitetno obrađena da se spriječi istjecanje taljevine iz kalupne šupljine, budući da bi to dovelo do nekvalitetnih proizvoda. Upravo zbog takvih uvjeta i zahtijeva znatno raste cijena i cijena opreme i samih kalupa.

Injekcijskim prešanjem moguće je izrađivati i vrlo male proizvode visoke točnosti, ali i velike dijelove veličina i do 4 m. Kod ovog postupka ostvaruje se vrlo velika točnost oblika i izmjera, a moguće je dostići srednje aritmetičko odstupanje profila hrapavosti površine Ra od 0,02 do 0,04  $\mu\text{m}$  [27]. Na slici 5.3. prikazan je sustav za injekcijsko prešanje.

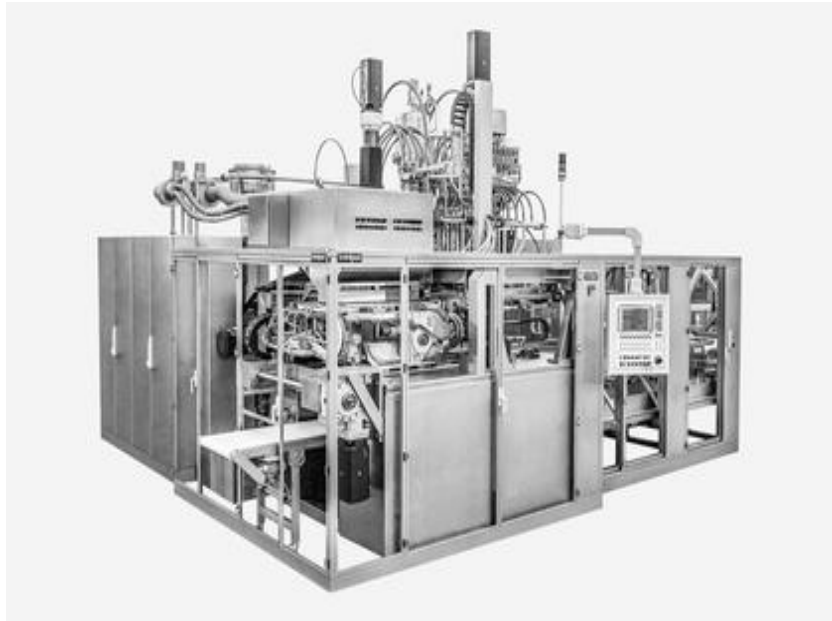


Slika 5.3. Sustav za injekcijsko prešanje [28]

### 5.3. Postupak BFS

Postupak BFS (*e. Blow/Fill/Seal*) sve se više primjenjuje u farmaceutskoj industriji. To je napredni oblik aseptičke proizvodnje [29]. Svaki postupak BFS započinje ekstrudiranjem sterilnog polimernog priprema unutar stroja. Nakon toga slijedi oblikovanje spremnika, njegovo punjenje i brtvljenje. Sve se ovo odvija u jednom procesu u zatvorenom sustavu bez ikakve vanjske intervencije. Na taj se način smanjuje rizik od onečišćenja mikrobima i stranim česticama [30]. Svi procesi punjenja i doziranja sadrže automatizirane postupke čišćenja i sterilizacije u zatvorenom sustavu. Linije za obradu proizvoda steriliziraju se s pomoću pare pod tlakom i automatski filtriraju s pomoću sterilno filtriranog zraka. Ovom tehnikom moguće je puniti spremnike malog i velikog obujma [26]. Na slici 5.4 prikazan je stroj za BFS postupak.





**Slika 5.4. Stroj za BFS postupak [30]**

Neke od prednosti ove tehnologije su [29] :

- u potpunosti automatizirana proizvodnja
- punjenje i brtvljenje se odvija u jednom procesu
- pouzdan proces
- velika preciznost punjenja
- mogućnost izrade višeslojne ambalaže
- automatski postupci čišćenja i sterilizacije
- smanjena potreba za intervencijom osoblja što ovaj postupak čini robusnijim
- nema potrebe za kupnjom i isporukom prethodno proizvedene ambalaže
- smanjen trošak prijevoza materijala, skladištenja i kontrole zaliha
- stroj za BFS postupak zamjenjuje nekoliko konvencionalnih strojeva čime se štedi na prostoru. Osim toga, zone za transport od postupka punjenja i zatvaranja nisu potrebne jer se te operacije odvijaju u samom stroju.

#### 5.4. Toplo oblikovanje

Za izradu mjehuraste (blister) ambalaže primjenjuje se postupak toplog oblikovanja. Kao pripremi za toplo oblikovanje rabe se filmovi, folije ili ploče izrezane iz ekstrudiranih ili kalandriranih trakova.

Kako bi se pripremak mogao toplo oblikovati mora biti u gumastom stanju [14]. Postupak izrade mjehuraste ambalaže odvija se na sljedeći način. Najprije se plastomerni film, najčešće načinjen od PVC-a, zagrijava kako bi omekšao i postalo savitljiv. Nakon što postigne odgovarajuću temperaturu, pripremak se pomoću stlačenog zraka oblikuje u matricu odgovarajućeg oblika. U tako oblikovan pripremak zatim se stavljaju tablete s pomoću automatiziranog sustava. Završni korak je spajanje aluminijske folije i PVC filma uz primjenu odgovarajuće temperature i tlaka [31]. Na taj način dobiva se mjehurasta ambalaža. Uređaj za izradu mjehuraste ambalaže prikazan je na slici 5.4.



**Slika 5.5. Uređaj za izradu mjehuraste ambalaže [20]**

## **6. SMJERNICE ZA PLASTIČNE MATERIJALE ZA FARMACEUTSKU AMBALAŽU [32]**

U ovom poglavlju opisane su smjernice o posebnim zahtjevima na plastične materijale koji se upotrebljavaju u farmaceutskoj industriji za pakiranje aktivnih tvari ili lijekova, a s kojima se nalaze u izravnom kontaktu. Smjernice navedene u ovom poglavlju nisu namijenjene za opisivanje zahtjeva koji se primjenjuju na druge ambalažne materijale.

### **6.1. Opći podaci**

Svi plastični materijali koji se primjenjuju kao neposredni ambalažni materijali za aktivne tvari ili lijekove moraju imati naznačeno:

- kemijsko ime materijala
- kemijski naziv upotrijebljenog monomera

Ukoliko se aktivne tvari ili lijekovi koji nisu u čvrstom stanju nalaze u izravnom kontaktu s plastičnim materijalom potrebne su sljedeće informacije.

Za plastičnu ambalažu koja sadrži aktivne tvari koje nisu u čvrstom stanju:

- kompletan kvalitativan sastav plastičnog materijala (uključujući aditive kao što su antioksidansi, stabilizatori, omekšavala, otapala i/ili boje) ako materijal za pakiranje aktivne tvari nije opisan u europskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice, a dobavljač ne može potvrditi usklađenost s propisima o prehranbenim proizvodima.

Za plastičnu ambalažu koja sadrži lijekove koji nisu u čvrstom stanju:

- naziv dobavljača materijala ako je lijek namijenjen za inhalaciju, parenteralnu ili oftalmološku primjenu
- cjelovit kvalitativan sastav plastičnog materijala kao što je gore navedeno, ako je lijek namijenjen za inhalaciju, parenteralnu ili oftalmološku primjenu, a materijal nije opisan u europskoj farmakopeji, niti u farmakopeji države članice, ili u slučaju kada monografija dopušta upotrebu nekoliko aditiva od kojih proizvođač može odabrati jednog ili više.

## 6.2. Specifikacija

Prilikom utvrđivanja specifikacija plastičnih ambalažnih materijala koji su u kontaktu s aktivnim tvarima ili lijekovima treba navesti odgovarajuće monografije europske farmakopeje ili monografije država članica.

Ukoliko plastični materijal nije opisan u europskoj farmakopeji ili u farmakopeji država članica potrebno je uspostaviti monografiju uzimajući u obzir opće metode farmakopeje:

- opis materijala
- identifikaciju materijala
- karakteristična svojstva, npr. mehanička, fizička svojstva.

Plastični materijali namijenjeni za pakiranje aktivnih tvari i lijekova koji nisu u čvrstom stanju, u monografiji bi trebali sadržavati sljedeće podatke:

- utvrđene glavne aditive, osobito one koji će vjerojatno migrirati u proizvod (npr. antioksidansi, plastifikatori, katalizatori i dr.)
- prepoznavanje bojila
- prirodu i količinu izlučivih tvari na temelju rezultata studija ekstrakcije.

## 6.3. Studija ekstrakcije

Cilj studija ekstrakcije je određivanje onih dodataka materijalima koji se mogu ekstrahirati preparatom ili aktivnom tvari u dodiru s materijalom. Ekstrakcijske studije su neophodne za plastične ambalažne materijale koji se primjenjuju za pakiranje aktivnih tvari i lijekova koji nisu u čvrstom stanju, a namijenjeni su za oralnu i lokalnu uporabu, ako materijal nije opisan u europskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice, niti je usklađen s propisima o pakiranju hrane. Studija obično uključuje izlaganje uzorka materijala u odgovarajući sustav otapala u uvjetima naprezanja kako bi se povećala brzina ekstrakcije. Otapalo za ekstrakciju treba imati

istu sklonost ekstrakciji tvari kao i aktivne tvari. Priroda i količina ekstrahiranih tvari trebaju biti navedeni u specifikaciji ambalažnog materijala.

#### **6.4. Studija interakcije**

Kako bi se procijenila prikladnost odabranog plastičnog ambalažnog materijala potrebno je prikazati kompatibilnost materijala s aktivnom tvari ili lijekom. Ispitivanje se može provesti na plastičnom materijalu, plastičnoj komponenti ili plastičnoj ambalaži. Opseg studije interakcije ovisi o fizičkom stanju aktivne tvari i lijeka:

- za krute aktivne tvari i lijekove: rizik interakcije je nizak i općenito ne zahtijeva studiju interakcije sadržaja i spremnika.
- za aktivne tvari koje nisu u čvrstom stanju i kapljevite oblike doziranja: rizik interakcije zahtijeva sveobuhvatne i prikladne studije specifične za svaku aktivnu tvar. Studije trebaju procijeniti kritične funkcionalne karakteristike sustava spremnik/proizvod i treba osigurati da ne dođe do značajnih promjena koje dovode do niže kvalitete aktivne tvari ili lijeka.

Studija interakcije može uključivati i studiju migracije za praćenje ispiranja tvari iz plastičnog materijala u lijek/aktivnu tvar i/ili studije sorpcije kako bi se procijenio mogući gubitak kvalitete lijeka zbog adsorpcije ili adsorpcijskih učinaka.

#### **6.5. Studija migracije**

Tijekom faze razvoja potrebno je provesti studiju migracije aktivne tvari kako bi se omogućio odabir odgovarajućeg ambalažnog materijala. U slučaju kad je potrebno provesti studiju migracije potrebno je pokazati da u očekivanim uvjetima uporabe tvar neće migrirati u značajnoj količini, odnosno da se neće mijenjati djelotvornost i stabilnost aktivne tvari/lijeka.

Ako se plastični materijal sastoji od slojeva različitih plastičnih materijala, mogućnost migracije komponenata vanjskih slojeva u lijek trebalo bi ocijeniti ovisno o namjeni i prirodi

proizvoda. Nadalje, treba dokazati kako komponente lijepila ili tinte koje se nalaze na vanjskoj površini spremnika neće migrirati u lijek.

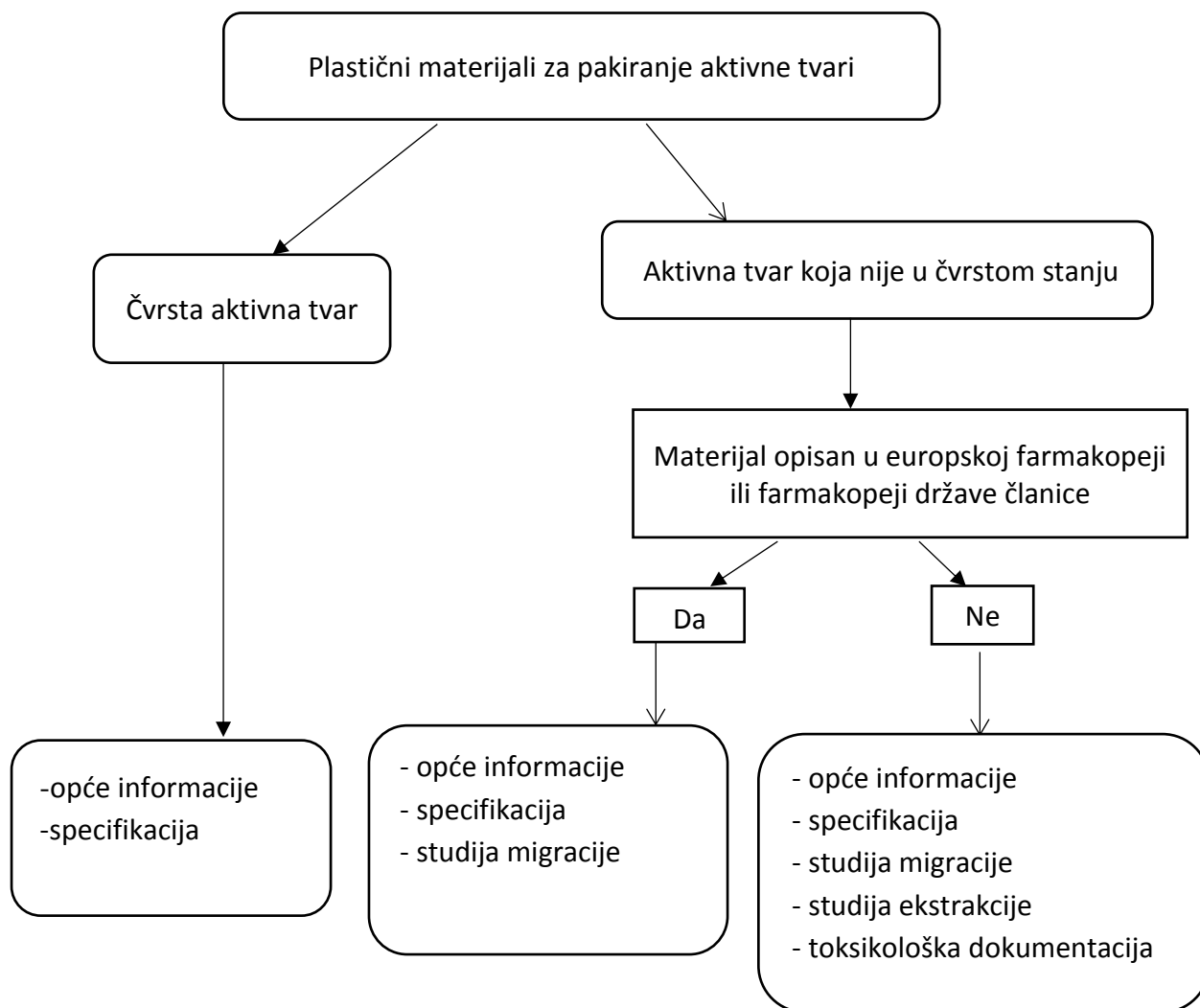
### **6.6. Studija sorpcije**

Studiju sorpcije potrebno je provesti kada dolazi do promjene stabilnosti lijeka tijekom provođenja studija stabilnosti.

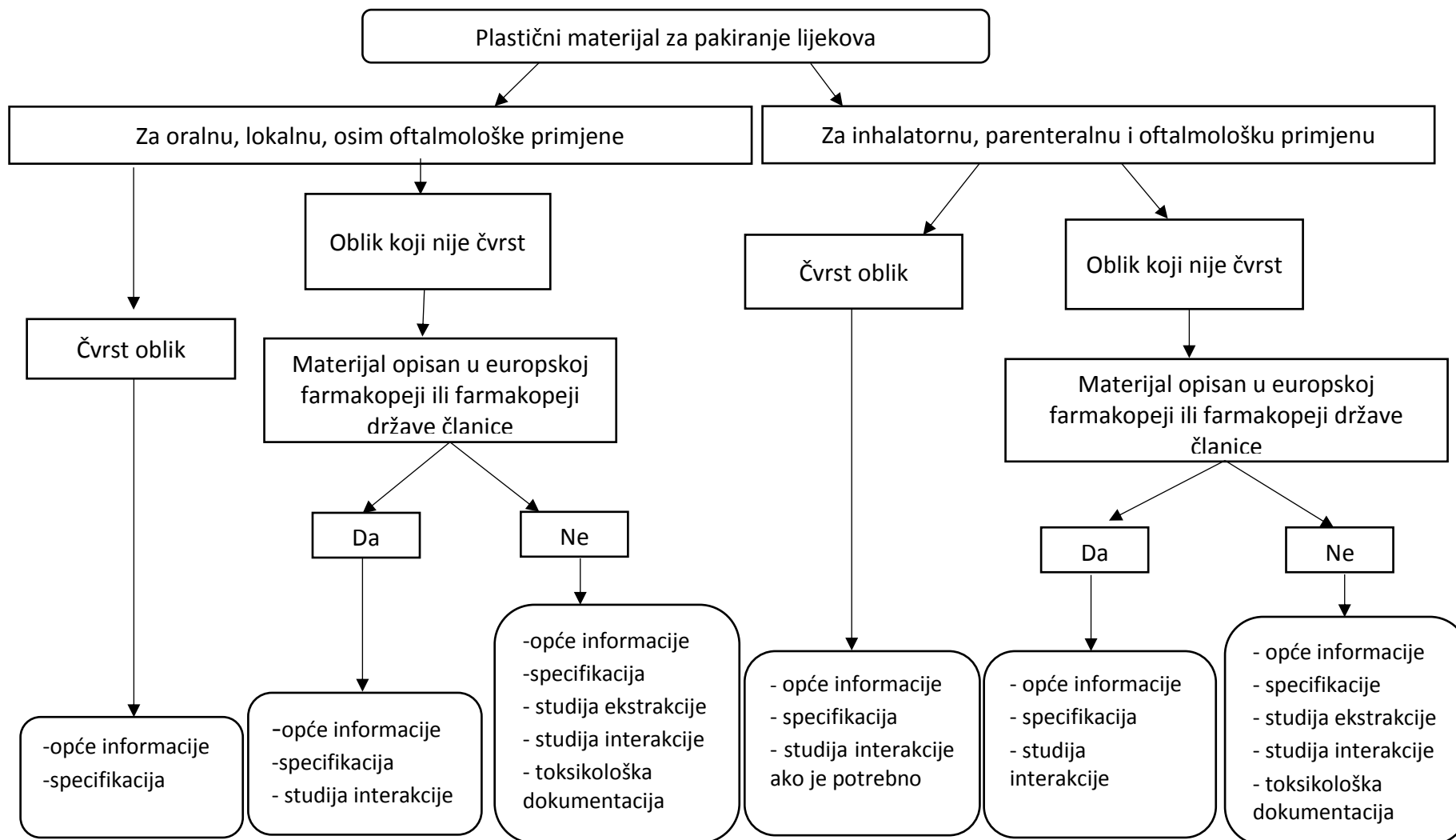
### **6.7. Toksikološka dokumentacija**

Za plastične materijale koji se upotrebljavaju kao ambalažni materijali aktivnih tvari ili lijekova potrebno je dati toksikološke podatke za izlučive i otpuštene tvari ovisno o njihovoj kemijskoj strukturi. Ukoliko su rabljeni plastični materijali ili aditivi opisani u europskoj farmakopeji, farmakopeji države članice ili su odobreni za pakiranje hrane, toksikološki podaci nisu potrebni.

Na slikama 6.1 i 6.2 prikazano je s pomoću stabla odlučivanja koja je dokumentacija i/ili studija potrebna ovisno o vrsti aktivne tvari i lijeka.



**Slika 6.1. Stablo odlučivanja za aktivne tvari**



**Slika 6.2. Stablo odlučivanja ovisno o primjeni plastičnog materijala**



## 6.8. Hrvatska farmakopeja [33]

Prema Hrvatskoj farmakopeji određena su sljedeća pravila i naputci za plastičnu farmaceutsku ambalažu i zatvarače.

Za odabir prikladnoga plastičnoga spremnika, neophodno je poznavati potpunu proizvodnu recepturu za plastiku, uključujući i sve materijale koji se dodaju tijekom nastajanja spremnika, kako bi se mogle procijeniti moguće opasnosti. Plastični spremnik odabran za svaki pripravak mora biti takav da:

- se sastojci pripravka u dodiru s plastičnim materijalom ne adsorbiraju značajno na njegovoj površini i ne prolaze značajno u ili kroz plastiku,
- plastični materijal ne otpušta tvari u tolikoj količini da bi imale učinak na stabilnost pripravka ili bile rizične u smislu toksičnosti
- plastični materijal ne otpušta tvari u tolikoj količini da bi imale učinak na stabilnost pripravka ili bile rizične u smislu toksičnosti.

Rabeći materijal ili materijale izabrane zadovoljavajući ove kriterije, napravi se dobro definiranim postupkom veći broj istovjetnih tipskih uzoraka spremnika koji se podvrgnu praktičnom ispitivanju u uvjetima koji oponašaju uvjete za predviđenu uporabu, uključujući sterilizaciju, gdje je to prikladno. Radi potvrde kompatibilnosti spremnika i sadržaja te osiguranja od promjena štetnih na kvalitetu pripravka, provode se različita ispitivanja, kao što je potvrda odsutnosti promjena fizičkih značajki, procjena svakog gubitka ili dobitka (mase) zbog propusnosti, otkrivanje promjena u pH, procjena promjena uzrokovanih svjetlom, kemijskim ispitivanjima i, gdje je to prikladno, biološkim ispitivanjima.

Način proizvodnje treba osigurati ponovljivost za svaku naknadnu proizvodnju na veliko, a proizvodni uvjeti izabrani su tako da se isključi mogućnost onečišćenja s drugim plastičnim materijalima ili njihovim sastojcima. Proizvođač proizvoda mora osigurati u svakom pogledu sličnost proizvedenih spremnika s tipskim/kontrolnim uzorcima. Kako bi rezultati ispitivanja na tipskim/kontrolnim uzorcima ostali valjani važno je da:

- nema promjene u sastavu materijala utvrđenom za tipske/kontrolne uzorke,

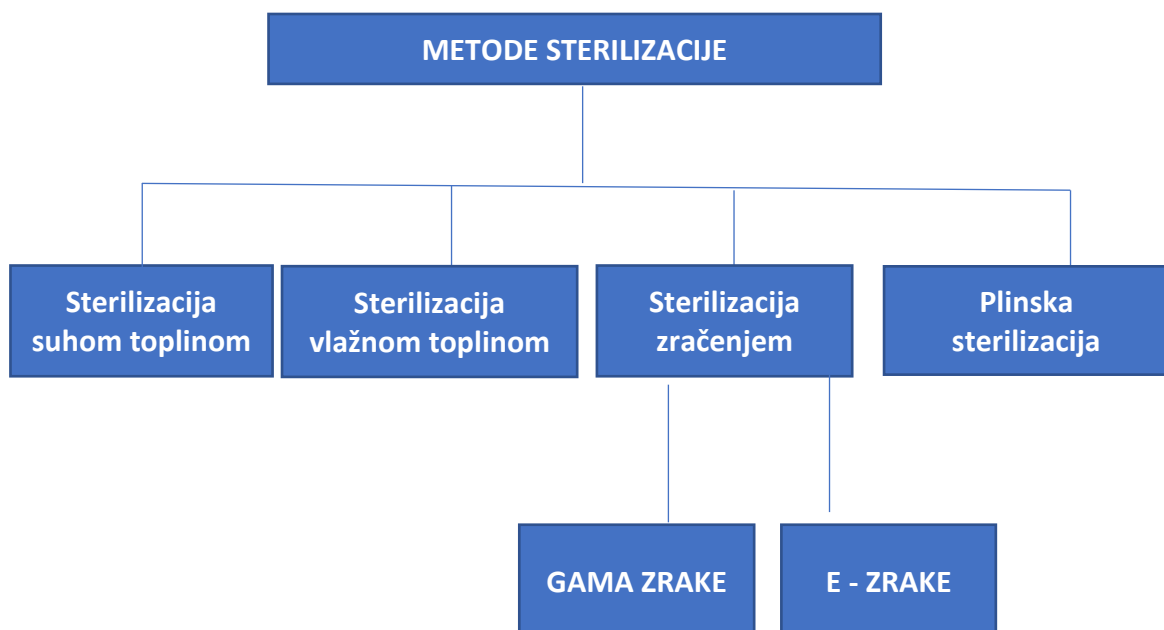
- nema promjene u proizvodnom procesu utvrđenom za tipske/kontrolne uzorke, osobito s obzirom na temperature kojima će biti izložen plastični materijal tijekom prerade ili u naknadnim postupcima, kao što je sterilizacija,
- nije uporabljen otpadni materijal.

## 7. STERILIZACIJA [34]

Sterilizacija se može definirati kao uklanjanje ili uništavanje svih živih organizama, uključujući otporne oblike poput bakterijskih ili gljivičnih spora. Prema tome proizlazi kako je cilj sterilizacije sprječavanje unošenja u tijelo patogenih organizama. Bakterijske spore najotpornije su na uništenje, i ukoliko se njih ukloni, općenito se može reći kako su i svi drugi patogeni i nepatogeni organizmi uništeni. U cilju postizanja što veće kvalitete lijeka i farmaceutske ambalaže potrebno je provesti postupak sterilizacije.

### 7.1. Metode sterilizacije

Sterilizacija se može postići različitim metodama, a prikazane su na slici 7.1. Bez obzira koja metoda sterilizacije se primjenjuje, cilj je smanjiti broj prisutnih mikroorganizama na sigurnu razinu. Sama proizvodnja u čistim sobama ne znači da je ambalaža sterilna, već samo da ima manji broj mikroorganizama što čini sterilizaciju učinkovitijom.



Slika 7.1. Metode sterilizacije [34]

### **7.1.1. Sterilizacija suhom toplinom**

Ova metode se općenito ne smatra prikladnom za plastiku zbog niske toplinske provodnosti plastike i poteškoće osiguranja da svi dijelovi budu izloženi potrebnoj temperaturi u odgovarajućem vremenu. Većina plastičnih materijala će degradirati tijekom duže sterilizacije provedene ovom metodom.

### **7.1.2. Sterilizacija vlažnom toplinom**

Sterilizacija u autoklavu primjenjuje zasićenu paru kako bi se omogućile niže temperature i kraća vremena nego u procesu sa suhom toplinom. Para dobro prodire u proizvod te dolazi do svih površina i postiže se potrebna temperatura sterilizacije. Temperatura i vrijeme u procesu variraju ovisno o odabranom ciklusu, ali uobičajeno je da temperatura iznosi oko 121°C.

### **7.1.3. Sterilizacija zračenjem**

Zračenje je uobičajeno za sterilizaciju, a može se provesti gama zrakama iz kobalta ili elektronskim snopom. Glavni nedostatak ove metode je velika cijena potrebne opreme. Kod plastičnih materijala koji su podvrgnuti ovoj metodi sterilizacije dolazi do promjene u njihovoj strukturi, kao što su raspadanje lanaca i umrežavanja. Ovi procesi dovode do promjene mehaničkih svojstva kao što su promjena rastezne čvrstoće i udarne čvrstoće. Ove promjene možda neće biti odmah vidljive, ali se s vremenom mogu razviti.

### **7.1.4. Plinska sterilizacija**

Plinska sterilizacija se još naziva i EtO prema etilen-oksidu koji se primjenjuje u ovom postupku. Učinkovitost EtO sterilizacije ovisi o mnogim varijablama kao što su vrijeme, koncentracija plina, temperatura i relativna vlažnost. Svi te varijable čine EtO sterilizaciju dugotrajnom i teškom za praćenje. U komoru u kojoj se odvija sterilizacija potrebno je uvoditi vlagu, etilen-oksid (ili u čistom stanju ili kao smjesu s 10 do 15 % inertnim plinom), te je potrebno održavati unutarnji tlak u komori na tlaku nižem od 1013,25 Pa kako bi se spriječilo istjecanje etilen-oksida u atmosferu. Ovaj postupak traje duže nego sterilizacija zračenjem, ali nova tehnologija uvelike je smanjila potrebno vrijeme za sterilizaciju.

## 8. PROIZVODNJA I PAKIRANJE U „ČISTIM SOBAMA“

Za farmaceutsku ambalažu je od ključne važnosti da je ona proizvedena u kontroliranom okruženju, odgovarajućim postupcima, a sve kako bi se spriječilo onečišćenje farmaceutskog proizvoda. Farmaceutski proizvodi trebaju biti iznimne kvalitete, a isto se očekuje i od farmaceutske ambalaže. Ambalaža koja se primjenjuje mora se prilagoditi standardima farmakopeje. Često se manji uzorci proizvedu kako bi se ispitala prikladnost i međusoban utjecaj farmaceutskog proizvoda i ambalaže [35]. Kako bi se smanjila vjerojatnost da dođe do onečišćenja proizvoda, pakiranje farmaceutskih proizvoda odvija se u čistim sobama. Čista soba je kontrolirano okruženje u kojoj se održavaju takvi uvjeti koji osiguravaju da ne dođe do kontaminacije [36]. Čista soba omogućava proizvodnju i pakiranje proizvoda gdje se traži da su oni zaštićeni od čestica iz zraka. Sva onečišćenja u zraku koje proizvode ljudi, procesi, strojevi i oprema potrebno je neprestano uklanjati. Razina na kojoj se čestice uklanjaju iz zraka ovisi o potrebnim normama. Prema europskoj normi EN ISO 14644-1, čiste sobe dijele se u 4 klase ovisno o dozvoljenoj veličini i broju čestica u zraku [35]. Podjela je prikazana u tablici 8.1.

Tablica 8.1. Klasifikacija „čistih soba“ [34]

Maksimalni dozvoljni broj čestica po m <sup>3</sup>				
	<i>mirovanje</i>		<i>u pogonu</i>	
KLASA	0,5 μm	5,0 μm	0,5 μm	5,0 μm
<b>A</b>	3520	20	3522	20
<b>B</b>	3520	29	352000	2900
<b>C</b>	352000	2900	3520000	29000
<b>D</b>	3520000	29000	nedefinirano	nedefinirano

Danas je sve češći slučaj čistih soba u kojima se odvija proizvodnja, pakiranje i zatvaranje farmaceutskog proizvoda u odgovarajuću ambalažu bez prisutnosti čovjeka, a sve kako bi se razina onečišćenja svela na minimum. Na slikama 8.1 i 8.2 prikazane su čiste sobe u kojima se pakiraju farmaceutski proizvodi. Hibridni strojevi za injekcijsko puhanje i strojevi za

injekcijsko prešanje imajo vrhunsku tehnologiju, a področje ubrizgavanja izolirano je pozitivnim tlakom čistog zraka i HEPA filterima [37].



**Slika 8.1. „Čista soba“ [37]**



**Slika 8.2. „Čista soba“ [38]**

## 9. BUDUĆNOST FARMACEUTSKOG TRŽIŠTA I AMBALAŽE

Farmaceutska industrija kontinuirano se razvija i napreduje. Nove tehnologije proizvodnje lijekova razvijaju se pojavom novih lijekova i sve strožih ekoloških zahtjeva. Sve to dovodi i do značajnog razvoja sustava pakiranja i ambalaže. Povećano ulaganje u istraživanje i razvoj dovelo je do pojave biofarmaceutskih lijekova za koje ranije korištena farmaceutska ambalaža poput stakla i nekih elastomera nema dovoljno dobra barijerna svojstva te su potrebna nova rješenja [8].

### 9.1. Širenje farmaceutskog tržišta

Tržištu farmaceutske ambalaže predviđa se snažan rast do 2020. zbog razvoja novih lijekova i materijala, te zbog porasta broja svjetskog stanovništva. Prema analizi tvrtke *Freedonia Group* koja se bavi istraživanjem tržišta, procjenjuje se da će svjetska potražnja za farmaceutskom ambalažom godišnje rasti za 6,5 %, te da će vrijednost tržišta farmaceutske ambalaže 2019. iznositi više od 100 milijardi USD. Područje Afrike i Azije predstavlja najveći potencijal za širenje farmaceutskog tržišta. Gotovo 60 % globalne potražnje će postojati u razvijenim gospodarstvima Kanade, Japana, SAD-a i Zapadne Europe. Indija i Kina bit će tržišta s najbržim rastom zbog brzog širenja farmaceutskih proizvodnih sposobnosti i usvajanja strožih propisa usmjerenih na poboljšanje kvalitete farmaceutskih proizvoda [39].

### 9.2. Budućnost i razvoj farmaceutske ambalaže

Prema navodima tvrtke *Freedonia Group* najveći rast u području farmaceutske ambalaže zabilježit će prethodno napunjene šprice i spremnici namijenjeni za parenteralnu uporabu. Također se očekuje da će plastične boce i dalje biti najzastupljenije među primarnom farmaceutskom ambalažom, odnosno da će njihova vrijednost na tržištu 2019. iznositi 20,6 milijardi USD, dok će mjehurasta ambalaža zauzimati drugo mjesto [39]. Ona je već dobro zastupljena u razvijenim zemljama, a očekuje se njeno povećanje u zemljama u razvoju gdje će prednosti takve ambalaže dovesti do veće zaštite lijekova i povećanja kvalitete ljudskog života [8].

Na području farmaceutske ambalaže događaju se brojne promjene. Razvijen je novi dizajn šprica kojim se smanjuje moguća interakcije između aktivnog sastojka i primarne ambalaže, te se time smanjuje mogućnost migracije tvari iz ambalaže u proizvod [39]. Kanal koji povezuje središte i iglu u novim štrcaljkama izrađen je od fleksibilne plastike. Pečat čuva prolaz za tekućinu zatvorenim tijekom skladištenja. Na taj način lijek ne može doći u dodir s metalnom iglom ili ljepilom u štrcaljki za vrijeme isporuke i skladištenja [40].

Također je razvijena mjehurasta ambalaža od višeslojnih plastičnih materijala sa simbolima upozorenja ispisanih na najdubljem sloju. Nakon što prođe datum isteka, difuzni materijal između slojeva se raspada i otkriva simbole upozorenja o isteku valjanosti proizvoda. Na tržištu se pojavila ambalaža koja sadrži elektroničke komponente. Tako primjerice ambalaža ima ugrađene temperaturne senzore od nano-materijala koji mogu podsjetiti pacijente da uzimaju lijekove [40].

Razvijena je i ambalaža koja se u potpunosti može reciklirati. Osobito je zanimljivo razvijanje tzv. pametne ambalaže. Ona u sebi sadrži mikročip koji bilježi podatke vezane uz uporabu lijeka. Tako uređaji registriraju vrijeme uzimanja lijeka, podsjećaju na buduće vrijeme uzimanje lijeka, upozoravaju na datum isteka lijeka, a postoji i mogućnost za interakciju s korisnikom. Iako osnovna tehnologija već postoji, potrebna su daljnja istraživanja za sniženje troškova proizvodnje [39]. Na slici 9.1 prikazana je pametna ambalaža u interakciji s mobitelom. Općenito se može reći da će farmaceutska ambalaža u budućnosti biti puno učinkovitija te da će moći komunicirati s korisnicima.



**Slika 9.1. Pametna ambalaža [40]**



## 10. RAZVOJ FARMACEUTSKE AMBALAŽE

U ovom poglavlju bit će ukratko opisano što podrazumijeva razvoj nove farmaceutske ambalaže i na što je sve potrebno obratiti pozornost prilikom njenog razvoja. U drugom dijelu poglavlja opisana je farmaceutska ambalaža za kapi za oči, odabran je specifičan materijal te su prikazane tri različite varijante oblika ambalaže.

Razvijanje novih lijekova jedno je od najvećih područja istraživanja i razvoja na globalnoj razini te samim time predstavlja područje velikih financijskih ulaganja.

Istraživanje i razvoj novog lijeka općenito se odvija kada se nastoji postići određeni napredak u odnosu na prijašnje lijekove. Razvoj novog lijeka podjednako uključuje i razvoj samih procesa, materijala, uređaja i usluga. Zbog tržišnih zahtjeva, lijekovi se moraju sve brže proizvoditi, odnosno biti u što kraćem roku na tržištu, a da istovremeno zadovoljavaju regulatorne zahtjeve i budu što jeftiniji. Prilikom razvoja novih farmaceutskih proizvoda nužno je uključeno više strana kao što su dizajneri i proizvođači ambalaže [41].

Životni ciklus lijeka započinje njegovim razvojem, a završava proizvodnjom i plasmanom istog na tržište [41]. Farmaceutska ambalaža je tako oblikovana da održi fizikalnu, kemijsku i biološku stabilnost lijeka. Nadalje, ona mora izdržati opterećenja koji se javljaju tijekom cijelog procesa, od nabave pa sve do transporta. Veliki dio razvoja ambalaže također uključuje projektiranje sekundarne ambalaže, logotipa itd. [42].

Razvoj učinkovitog dizajna i sposobnost komuniciranja s potrošačima samo je dio procesa. Farmaceutska ambalaža mora udovoljavati i na kritične probleme koji se javljaju poput borbe protiv krivotvorenja, uravnoteženja sigurnosti za djecu i podobnosti korištenja starijih osoba, te reagiranja na tržišne trendove koji uključuju održivost, pametno pakiranje i prilagodbu [43]. Odgovorni izvor, optimizacija resursa i smanjenje otpada, očuvanje vode, energetska učinkovitost i korištenje obnovljivih izvora energije, uz smanjenu emisiju stakleničkih plinova i zagađenje, primjeri su novih neizbježnih prioriteta [41].

Suočeni s tako različitim izazovima, farmaceutske tvrtke za ambalažu moraju kontinuirano primjenjivati inovacije [40].

### **10.1. Razvoj novih materijala i prilagodba proizvodnih procesa**

Primjena inovativnih materijala za pakiranje može u velikoj mjeri pridonijeti produljenju životnog ciklusa farmaceutskih proizvoda. Na primjer, kvalitetno pakiranje je od ključne važnosti za održavanje kvalitete lijeka u cijelom roku valjanosti. Glavni izazovi uključuju zaštitu od vlage, svjetlosti, kisika i mehaničkih sila. Uz nove materijale može se zahtijevati i najmodernija oprema za proizvodnju ambalaže [41]. Za neke farmaceutske tvrtke dizajn i ugradnja nove opreme zahtijevaju širenje postojećih linija za pakiranje, dok se oni s ograničenjima prostora mogu okrenuti inovacijama i automatizaciji za izradu više proizvoda u istom prostoru [43]. Prilagodba proizvodnog procesa može stvoriti bržu liniju kroz automatizaciju, poboljšati tehnologiju koja se primjenjuje u tom procesu ili ubrzati primjerice mjerenje sastojaka [40].

### **10.2. Bočica za kapi za oči**

Kapi za oči su izotonične otopine natrijevog klorida i određenog lijeka koje se unosi neposredno u oko. Ovisno o bolestima koje liječe, mogu sadržavati steroide, antihistaminike, simpatomimetike, beta blokatore, parasimpatomimetike, parasimpatolitike, prostaglandine, nesteroidne antiinflamatorne lijekove ili lokalne anestetike [44].

Ovaj lijek je često korišten te nalazi široku primjenu među ljudima. U sljedećem poglavlju su prikazane i razmotrene tri varijante bočice za kapi za oči. Bočica se rabi tako da se pritiskom na stijenke ambalaže stvara pritisak unutar ambalaže te iz kapaljke na vrhu izlaze kap određene dimenzije. Prikazana ambalaža može biti zapremnina od 5 do 10 ml ovisno o potrebnoj količini.

Bočica se sastoji od tri dijela: spremnika, kapaljke i poklopca. Bočice se međusobno razlikuje po obliku spremnika, dok su razlike između kapaljke i poklopca minimalne. Spremnik je

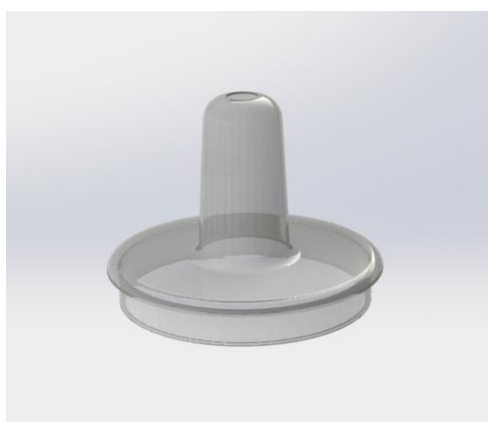
načinjen postupkom ekstruzijskog puhanja, dok su kapaljka i poklopac načinjeni postupkom injekcijskog prešanja. Ovi postupci detaljnije se upisani u prethodnim poglavljima. Njihov oblik dizajniran je tako da se omogući što lakše rukovanje njime. Bočica ne smije biti niti prevelika, niti premala kako ne bi došlo do njenog otežanog korištenja. Sve tri varijante modelirane su u 3D programu *SolidWorks 2016*.

### 10.3. Prva varijanta ambalaže

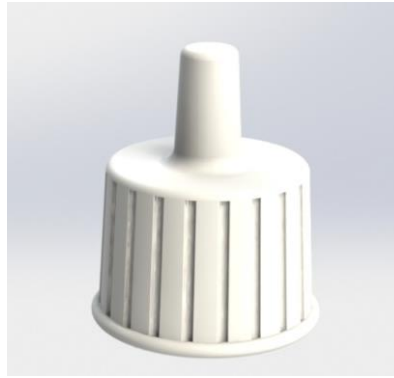
Na slici 10.1 prikazana je prva varijanta spremnika s već umetnom kapaljkom. Oblik spremnika je cilindričan, a to je ujedno i najčešće korištena varijanta na tržištu. Slike 10.2 i 10.3 prikazuju kapaljku spremnika te njegov poklopac dok je na slici 10.4 prikazan sklopljen proizvod.



Slika 10.1. Prva varijanta spremnika



Slika 10.2. Kapaljka prve varijante spremnika



**Slika 10.3. Poklopac prve varijante spremnika**



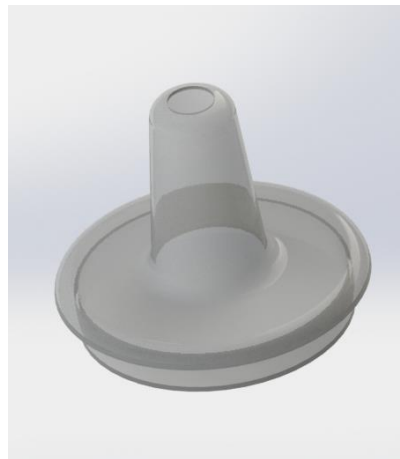
**Slika 10.4. Prva varijanta bočice**

#### **10.4. Druga varijanta ambalaže**

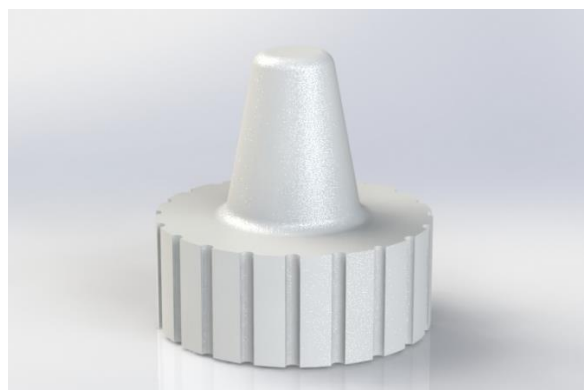
U drugoj varijanti ambalaže spremnik nije pravilnog oblika, slika 10.5. Spremnik je pravokutnog oblika, te se prema vrhu sužava. Ovakav oblik spremnika pogodan je za starije osobe zato što njegov pravokutan oblik omogućuje lakše rukovanje. Slike 10.6 i 10.7 prikazuju kapaljku i zatvarač druge varijante, a na slici 10.8 prikazana je druga varijanta bočice.



**Slika 10.5. Druga varijanta spremnika**



**Slika 10.6. Kapaljka uz drugu varijantu spremnika**



**Slika 10.7. Poklopac druge varijante spremnika**



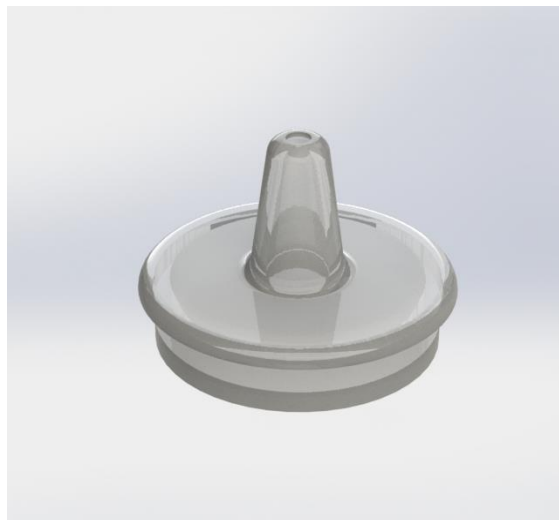
**Slika 10.8. Druga varijanta bočice**

### **10.5. Treća varijanta ambalaže**

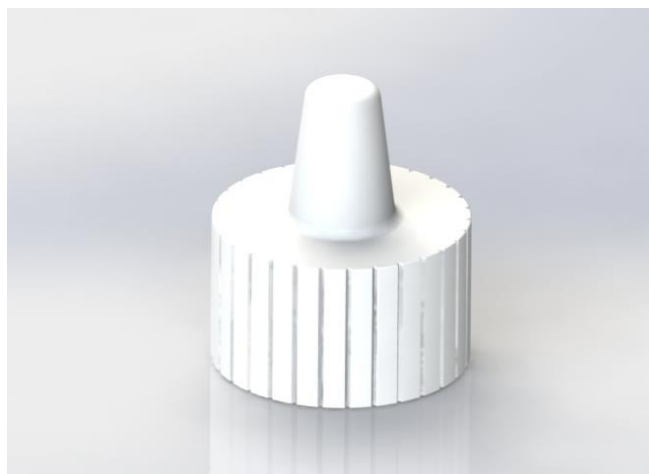
Treća varijanta bočice ima plosnati oblik spremnika, slika 10.9. Oblik spremnika je elegantan, lagano zaobljen te svojim dizajnom također omogućuje olakšano rukovanje. Slike 10.10 i 10.11 prikazuju pripadajuću kapaljku i poklopac. Na slici 10.12 prikazana je treća varijanta bočice.



**Slika 10.9. Treća varijanta spremnika**



**Slika 10.10. Kapaljka trećeg spremnika**



**Slika 10.11. Poklopac treće varijante spremnika**



**Slika 10.12. Treća varijanta bočice**

### **10.6. Odabir materijala [27]**

Prilikom odabira materijala za konstrukcijsku namjenu radi se o usklađivanju mnogobrojnih svojstava koja materijali posjeduju s konstrukcijskim zahtjevima i vanjskim uvjetima, te velikim dijelom o ostvarenju ekonomske opravdanosti izbora. Odabiru treba pristupiti oprezno imajući na umu svojstva polimera i specifičnosti koje ih uvelike razlikuju od ostalih materijala.

Kod konstruiranja i rada s polimerima pogreške se najčešće događaju zbog pogrešnog izbora materijala, što je potencirano činjenicom da postoje mnogobrojni tipovi polimera različitih svojstava od kojih neka ponekad i nisu očigledna.

U postupku odabira materijala važno je najprije definirati svojstva koja su ključna za funkciju konstrukcijskog elementa. Već ta prva faza ograničava mogućnost koje se nude kod odabira materijala. Rijetko se radi o jednom svojstvu koje materijal mora imati, i koje ima veći broj materijala. Najčešće su u pitanju zahtjevi kojima može biti udovoljeno tek određenom



kombinacijom svojstava čime se sužava broj materijala-kandidata koji su odgovarajući za konstrukcijski element.

U tablici 10.1. prikazana su svojstva i utjecajni čimbenici koje treba uzeti u obzir prilikom odabira polimera.

**Tablica 10.1. Svojstva i utjecajni čimbenici prilikom odabira polimera [27]**

SKUPINA ČIMBENIKA	ČIMBENICI I SVOJSTVA
Mehanički	Vrsta i veličina naprezanja u normalnom radu Vrsta dinamičkog opterećenja i vrijeme pod opterećenjem Postojanost na zamor Dozvoljene deformacije Razna preopterećenja Otpornost na udarce
Toplinski	Uobičajeno temperaturno radno područje Minimalne i maksimalne temperature primjene
Kemijski	Mogući dodir s otapalima i agresivnim parama Reaktivnost s kiselinama, bazama, vodom... Intenzitet upijanja vode Izloženost UV zrakama i atmosferskim utjecajima; starenje Erozija zbog djelovanja pijeska, kiše i sl. Izloženost napadima gljivica, bakterija, kukaca
Električni	Otpornost Gubitak dielektričnosti Pojava statičkog elektriciteta
Sigurnosni	Zapaljivost Otrovnost dodataka ili proizvoda raspadanja polimerizata
Estetski	Prozirnost Kvaliteta i izgled površine Slaganje boja, postojanost boja

Opći	Tolerancija i dimenzijska stabilnost Masa Veličina – prostorna ograničenja Očekivani životni vijek Kompatibilnost s normama i specifikacijama Ekološka prihvatljivost Izlučivanje dodataka Propusnost prema parama i plinovima Postojanost na trošenje
Proizvodni	Izbor proizvodnog procesa Metoda montaže Završna obrada Kontrola kvalitete i provjera
Ekonomski	Materijalni troškovi Kapitalni troškovi: kalup i razni strojevi Brzina proizvodnje Predviđen broj dijelova Operativni troškovi proizvoda ( izdržavanje, potrošnja energije ...)

### 10.6.1. Materijal spremnika i kapaljke

Kao materijal spremnika i kapaljke u sva tri slučaja odabran je polietilen niske gustoće. Gustoća PE-LD je između 0.910 i 0.925 g/cm<sup>3</sup>. PE-LD je postojan na temperaturi od 80°C, a kroz kratko vrijeme postojan je i na temperaturi od 95°C. Ovaj polimer ima više razgranatih ugljikovih atoma u odnosu na PE-HD pa su samim time i njegove intermolekularne sile slabije, vlačna čvrstoća manja, a elastičnost veća. PE-LD odlikuje odlična otpornost na razrijeđene i koncentrirane kiseline, alkohole, baze i estere. Dobru otpornost pokazuje na utjecaj aldehide, ketone i biljna ulja, a ograničenu otpornost na aromatske i alifatske ugljikovodike, mineralna ulja i oksidirajuća sredstva [45].

Komercijalno ime materijala je *SABIC LDPE PCG01* proizvođača *Saudi Basic Industries Corporation*. Ovaj materijal svoju primjenu nalazi u farmaceutskoj i medicinskoj industriji. U narednim poglavljima prikazana su njegova svojstva [46].

#### 10.6.1.1. Reološka svojstva

Maseni protok taljevine	0,75	g/10min	ISO 1133
Temperatura pri određivanju masenog protoka taljevine	190	°C	-
Opterećenje pri određivanju masenog protoka taljevine	2,16	kg	-

#### 10.6.1.2. Toplinska svojstva

Temperatura taljenja, 10°C/min	113	°C	ISO 11357-1/-3
Vicat temperatura omekšavanja, A	98	°C	ISO 306

#### 10.6.1.3. Ostala svojstva

Gustoća	925	kg/m <sup>3</sup>	ISO 1183
---------	-----	-------------------	----------

#### 10.6.1.4. Svojstva filma

Modul elastičnosti, paralelno	200	MPa	ISO 527-3
Modul elastičnosti, okomito	200	MPa	ISO 527-3
Granica razvlačenja, paralelno	12	MPa	ISO 527-3
Granica razvlačenja, okomito	12	MPa	ISO 527-3
Prekidna čvrstoća, paralelno	25	MPa	ISO 527-3
Prekidna čvrstoća, okomito	20	MPa	ISO 527-3

Maksimalno istezanje paralelno	200	%	ISO 527-3
Maksimalno istezanje, okomito	500	%	ISO 527-3

### 10.6.2. Materijal poklopca

Kao materijal poklopca u sva tri slučaja odabran je polietilen visoke gustoće. Komercijalni naziv materijala je *SABIC® HDPE PCG300054* proizvođača *Saudi Basic Industries Corporation*, a u nastavku su prikazana njegova svojstva [47].

#### 10.6.2.1. Reološka svojstva

Maseni protok taljevine	30	g/10min	ISO 1133
Temperatura pri određivanju masenog protoka taljevine	190	°C	-
Opterećenje pri određivanju masenog protoka taljevine	2,16	kg	-

#### 10.6.2.2. Toplinska svojstva

Temperatura taljenja, 10°C/min	132	°C	ISO 11357-1/-3
Vicat temperatura omekšavanja, A	125	°C	ISO 306

#### 10.6.2.3. Ostala svojstva

Gustoća	954	kg/m <sup>3</sup>	ISO 1183
---------	-----	-------------------	----------

## 10.6.2.4. Mehanička svojstva

<b>Modul elastičnosti</b>	1100	MPa	ISO 527-1/-2
<b>Granica razvlačenja</b>	26	MPa	ISO 527-1/-2
<b>Prekidna čvrstoća</b>	25	MPa	ISO 527-1/-2
<b>Maksimalno istezanje</b>	>50	%	ISO 527-1/-2
<b>Tvrdoća, Shore D, 15s</b>	61	-	ISO 7619-1

## 11. ZAKLJUČAK

Pakiranje farmaceutskih proizvoda je širok, obuhvatan i višestruki zadatak. O farmaceutskoj ambalaži ovise mnogi životi jer se u njoj čuvaju lijekovi. Zato je važno da ona ispunjava mnogobrojne funkcije kao što su barijerna, fizička, biološka zaštita, identifikacija i dr.

Zahvaljujući dobrim svojstvima polimera i njihovoj mnogobrojnosti, polimerni materijali su sve zastupljeniji kao farmaceutski ambalažni materijali. Neki od najzastupljenijih polimera su polietilen, poli(vinil-klorid), polipropilen i poli(etilen-tereftalat). Ovi materijali upotrebljavaju se za izradu bočica za lijekove, šprica, vreća te mješuraste ambalaže. S razvojem farmaceutske industrije i tehnologije na tržištu se pojavljuju novi materijali kao što su cikloolefinski polimeri i kopolimeri. Novi polimerni materijali omogućuju bolju zaštitu proizvoda, predstavljaju veću barijeru prema zraku i vlazi.

Za proizvodnju plastične farmaceutske ambalaže najviše se primjenjuju postupci ekstruzijskog i injekcijskog puhanja, injekcijskog prešanja i toplog oblikovanja. Relativno novi postupak koji se primjenjuje je postupak BFS kojim se omogućuje punjenje i zatvaranje plastične farmaceutske ambalaže netom nakon što je proizvedena. Osobito je važno da plastični materijali koji se primjenjuju u farmaceutskoj industriji zadovolje stroge zahtjeve kako bi kvaliteta farmaceutskog proizvoda bila što veća. Razinu onečišćenja proizvoda i ambalaže potrebno je svesti na minimum, a to se postiže pakiranjem u čistim sobama i sterilizacijom. Zbog strogih zahtjeva koje postavlja farmaceutska ambalaža ubrzan je rast ovog područja pa se na tržištu pojavljuju novih materijali i postupci.

Razvoj novih lijekova nužno uključuje i razvoj proizvodnih procesa, te razvoj pripadajuće ambalaže. Posebnu pozornost pri razvoju nove ambalaže treba posvetiti u borbi protiv njenog krivotvorenja. Potrošači moraju imati jasne indikacije koje upućuju na njenu originalnost. Neki od zahtjeva na ambalažu su da ona bude sigurna za djecu te da bude izrađena od ekološki prihvatljivih materijala gdje god je to moguće.

Prema svim pokazateljima i podacima za očekivati je daljnje povećanje udjela polimernih materijala za izradu farmaceutske ambalaže te pojavu nove inteligentnije ambalaže koja će omogućavati bolju interakciju s korisnicima.

## 12. LITERATURA

1. Patel Chirag, J.: *Pharmaceutical Packaging: Containers & Closures*, Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research, India, 2012.
2. Kunica, Z.: Predavanja iz kolegija „Automatizacija pakiranja“, Zagreb, 2016./2017.
3. Rujnić-Sokele, M.: Predavanja iz kolegija „Proizvodnja plastične ambalaže“, Zagreb, 2013./2014.
4. Kraljević, D.: Završni rad „Uloga promotivnih aktivnosti u oblikovanju prodajne ambalaže“, Zagreb, 2016.
5. Dobrucka, R.: *Recent trends in packaging systems for pharmaceutical products*, Scientific Journal of Logistics, Poznan, 2014.
6. Marić Marsenić, J., Musulin, N., Medek, G.: Osobine uputa farmaceutskih proizvoda za USA tržište, Zagreb, 2011.
7. Huelck, V., Naik, P.: *The critical role of packaging (polymers) in building and safeguarding the pharmaceutical brand equity*, International Journal of Medical Marketing, Vol. 4, 4 325–328, 2004.
8. Khunteta, A.: „*Pharmaceutical packaging: Current trends and future*“, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 6, 2014.
9. *Packaging of pharmaceutical dosage forms*, <http://4my3232.blogspot.hr/>, 20.10.2017.
10. *Medicinska i farmaceutska industrija*, <http://www.resinex.hr/industrije/medicinska-i-farmaceutska-industrija.html>, 15.03.2017.
11. Mehta, M., R.: *Pharmaceutical Packaging, Component and Evaluation*, Mehsana.
12. Rogić, A., Čatić, I., Godec, D.: *Injekcijsko prešanje polimera*, Društvo za plastiku i gumu, Zagreb, 2008.
13. Katalog tvrtke Gerresheimer: *High-Quality Pharmaceutical Plastic Packaging and Systems for Solid*.
14. *Plastic Pharmacy Bottles*, <http://www.packaging-bottles.com/aboutus.html>, 25.03.2017.



15. Katalog tvrtke Gerresheimer: *High-Quality Pharmaceutical Plastic Packaging and Systems for Ophthalmic, Nasal and Parenteral Applications*.
16. *Plastic Bottles*, <http://www.packaging-bottles.com/supplier-98237p4-pet-cosmetic-bottles.htm>, 05.04.2017.
17. Katalog tvrtke Gerresheimer: *High-Quality Pharmaceutical Plastic Packaging and Systems – PET / Liquid and Solid*.
18. *Štrcaljke*, <http://www.bbraun.hr/cps/rde/xchg/cw-bbraun-hr-hr/hs.xsl/products.html?prid=PRID00000404>, 05.04.2017.
19. *Pharma Treasures*, <https://pharmatreasures.blogspot.hr/2012/03/benefits-of-pvdc-over-pvc-as-primary.html>, 15.04.2017.
20. *Tablet Blister*, <https://www.dreamstime.com/stock-photo-tablet-blister-image9528020>, 15.04.2017.
21. *New Developments in Pharmaceutical Packaging Materials*, <https://www.pharmapro.com/article/2016/04/new-developments-pharmaceutical-packaging-materials>, 20.05.2017.
22. Kneale, T.: *New Development in Pharmaceutical Packaging Materials*, *Pharmaceutical Processing*, 4.2016.
23. *Monolayer vials*, <https://www.gerresheimer.com/catalogue/products/pharmaceutical-primary-packaging/vials-made-of-plastic/monolayer-flaschchen-cop.html>, 25.05.2017.
24. Stipančić, M.: *Diplomski rad: „Analiza proizvodnog procesa ambalaže praškastog proizvoda“* Zagreb, 2013.
25. *Extrusion blow molding machine*, <http://www.directindustry.com/prod/sipa/product-51370-386049.html>, 29.05.2017.
26. *Injection Blow Molding*, <http://www.jomarcorp.com/injection-blow-molding/>, 25.10.2017.
27. Šercer, M., Križan, B., Basan, R.: *„Konstruiranje polimernih proizvoda“*, Zagreb, 2009.

28. Blentović - Šenjug, K.: „Injekcijsko prešanje polimernih materijala“, Diplomski rad, Osijek, 2017.
29. *Blow fill seal Technology Advances in Aseptic Filing Applications*, <http://www.pharmtech.com/blow-fill-seal-technology-advances-aseptic-filling-applications>, 30.05.2017.
30. *Bottle or Ampoule*, <https://www.rommelag-engineering.com/en/applications/pharma/>, 30.05.2017.
31. *Blister pack*, [https://en.wikipedia.org/wiki/Blister\\_pack](https://en.wikipedia.org/wiki/Blister_pack), 12.04.2017.
32. European Medicines Agency: *Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials*, London, 2005.
33. *Hrvatska farmakopeja*, [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_03\\_33\\_1095.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_03_33_1095.html), 29.10.2017.
34. *Sterilization of Plastics*, <http://www.thomasnet.com/pdf.php?prid=101488>, 01.06.2017.
35. *EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Bruxelles, 2008.
36. *Pharmaceutical Packaging Rules and Regulations*, <http://www.reagent.co.uk/pharmaceutical-packaging/>, 01.06.2017.
37. *Clean Room*, <http://www.plasticprogress.com/Clean-Room>, 01.06.2017.
38. Katalog tvrtke Gerresheimer: *Gerresheimer Zaragoza – a pharma focused company with Clean Room*.
39. *The future for pharma packaging*, <http://www.pharmafile.com/news/503156/future-pharma-packaging>, 02.06.2017.
40. *The R&D Tax Aspects of Pharmaceutical Packaging*, <http://www.rdtaxsavers.com/articles/Pharmaceutical-Packaging-2>, 02.06.2017.
41. *Pharmaceuticals-beyond the drugs*, <https://forrestbrown.co.uk/news/pharmaceuticals-beyond-the-drugs/#manufacturing>, 31.10.2017.

42. *What is the field of pharmaceutical drug development*,  
<https://www.quora.com/What-is-the-field-of-pharmaceutical-drug-development>,  
03.11.2017.
43. *Does R&D For Pharmaceutical Packaging Qualify For An R&D Tax Credit*,  
<https://www.linkedin.com/pulse/does-rd-pharmaceutical-packaging-qualify-tax-credit-frances-wo>, 03.11.2017.
44. *Kapi za oči*, [https://hr.wikipedia.org/wiki/Kapi\\_za\\_o%C4%8Di](https://hr.wikipedia.org/wiki/Kapi_za_o%C4%8Di), 04.11.2017.
45. *Low density polyethylene*, [https://en.wikipedia.org/wiki/Low-density\\_polyethylene](https://en.wikipedia.org/wiki/Low-density_polyethylene)
46. *Material Dana Center*  
<https://www.materialdatacenter.com/ms/en/Sabic/Saudi+BasicLDPE/SABIC%C2%AE+LDPE+PCG01/23b8ff04/2171>, 05.11.2017.
47. *Material Data Center*  
<https://www.materialdatacenter.com/ms/en/Sabic/Saudi+BasicLDPE/SABIC%C2%AE+HDPE+PCG300054/d4d13a5c/2171>, 05.11.2017.