

RAPORT

Produkty lecznicze z metotreksatem – badania porównawcze postaci farmaceutycznej i opakowania bezpośredniego

SKŁAD ZESPOŁU BADAWCZEGO:

dr n. farm. Justyna Kołodziejska

*Adiunkt Dydaktyczny w Zakładzie Technologii Postaci Leku,
Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

dr n. farm. Michał Nachajski

*Adiunkt Dydaktyczny w Zakładzie Technologii Postaci Leku,
Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

dr n. farm. Michał Kołodziejczyk

*Adiunkt Dydaktyczny, Kierownik Zakładu Technologii Postaci Leku,
Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

Autorzy raportu oświadczają, że treść raportu prezentuje w sposób niezależny i obiektywny wyniki ich badań, ma przyczynić się do propagowania wiedzy medycznej i nie stanowi reklamy produktów leczniczych w rozumieniu ustawy – prawo farmaceutyczne oraz przepisów wykonawczych do ustawy.

1. Wstęp

Metotreksat to przeciwreumatyczna substancja lecznicza o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym. Posiada złożony mechanizm działania polegający na hamowaniu enzymów syntetyzujących zasady purynowe. Jest zaliczany do leków modyfikujących przebieg choroby pierwszego rzutu w terapii RZS, co wynika z efektywności i bezpieczeństwa stosowania leku, a także z dużego doświadczenia klinicznego. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba zaliczana do kolagenoz, przebiegająca z zapaleniem błon maziowych wyścielających stawy. Błony maziowe wytwarzają płyn, który działa jak smar dla wielu stawów. Stan zapalny wywołuje zgrubienie błon i obrzęk stawów.

Istotą RZS jest proces zapalny rozpoczynający się wewnątrz stawu. Nieznany czynnik stymuluje błonę maziową wyścielającą staw do odpowiedzi zapalnej. Dochodzi do jej powiększenia się i niszczenia przylegających struktur (chrząstki, kości, więzadeł, ścięgien). Przejawami tego są początkowo ból i obrzęk, a następnie nieodwracalne zniszczenie i utrata ruchomości stawu. Uszkodzenie chrząstki i innych struktur stawu przez proces zapalny sprzyja powstawaniu wtórnych zmian zwyrodnieniowych. Zajęty chorobą staw traci zdolność do wykonywania pełnego zakresu ruchów; a jeśli dojdzie do uszkodzenia struktur stawu w wyniku zapalenia i wtórnych zmian zwyrodnieniowych, upośledzenie funkcji stawu staje się nieodwracalne¹.

Wskazaniem do stosowania metotreksatu jest również młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, które stanowi heterogenną grupę chorób o przewlekłym charakterze, w przewarżającej części o podłożu autoimmunologicznym. Młodzieńcze zapalenie stawów występuje u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Na postać wielostawową wskazuje fakt, że 5 lub więcej stawów zostaje objętych chorobą w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby.

Metotreksat wykorzystywany jest w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy u dorosłych oraz w ciężkim łuszczycowym zapaleniu stawów u dorosłych. Łuszczycą to częsta przewlekła choroba skóry, której przebieg charakteryzuje się czerwonymi plamami pokrytymi grubą, suchą, srebrzystą, ściśle przylegającą łuską. Metotreksat modyfikuje i spowalnia postęp choroby. Łuszczycowe zapalenie stawów oznacza zapalenie stawów, szczególnie palców rąk i nóg, ze zmianami łuszczycowymi na skórze i paznokciach.

¹ <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/63732,reumatoidalne-zapalenie-stawow>

Metotreksat jest również przydatny w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, gdy odpowiednie leczenie innymi lekami nie jest możliwe. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest rodzajem choroby zapalnej jelit, która może dotyczyć dowolnego odcinka przewodu pokarmowego, wywołując takie objawy, jak: ból brzucha, biegunka, wymioty lub utrata masy ciała.

2. Cel badań:

Celem przeprowadzonych badań była analiza porównawcza postaci farmaceutycznej i jednostkowych opakowań bezpośrednich APS (ampułko-strzykawek) produktów leczniczych zawierających metotreksat w ilości 15 mg na opakowanie jednostkowe, w zakresie różnic technologicznych z odniesieniem do aplikacji produktu.

Porównanie poszczególnych aspektów APS (ampułko-strzykawek) dotyczyło poniżej wskazanych aspektów funkcjonalnych, tj.:

- składu badanych płynów do wstrzykiwań z metotretksatem w zakresie użytych substancji pomocniczych,
- charakteru opakowań bezpośrednich w zakresie wygody, komfortu i bezpieczeństwa stosowania w ocenie zespołu badawczego,
- właściwości fizykochemicznych płynu będącego zawartością ampułkostrzykawki.

Wszystkie porównywane w analizie produkty lecznicze są zarejestrowane w Polsce, a wyniki raportu w żaden sposób nie kwestionują i nie oceniają ich bezpieczeństwa w kontekście zastosowania przez pacjenta. Działalność Zakładu Technologii Postaci Leku, znajdującego się przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, jest *stricte* naukowa i wyłącza realizację metod badawczych na pacjentach.

3. Materiały, metody badawcze oraz skład Zespołu Badawczego:

Wykaz produktów leczniczych wykorzystanych w badaniach:

- Ebetrexat 20 mg/ml (15 mg/0,75 ml), 4 ampułko-strzykawki po 0,75 ml (Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG),

- Metex 50 mg/ml (15 mg/0,3 ml), 12 ampułko-strzykawk po 0,3 ml (Medac)
- Methofill 50 mg/ml (15 mg/0,3 ml), 8 ampułko-strzykawk po 0,3 ml (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.),
- Namaxir 15 mg , 4 ampułko-strzykawki po 0,38 ml (Teva, Actavis Group PTC ehf.)
- Tullex 15 mg , 12 ampułko-strzykawk po 0,4 ml (Egis Pharmaceuticals PLC)

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę produktów leczniczych, będących przedmiotem badań.

Tabela 1. Charakterystyka badanych produktów leczniczych²

Nazwa preparatu	Ilość APS w opakowaniach	Ilość metotreksatu w 1 ml preparatu [mg]	Ilość ml w ampułce	D. w.	Seria	Temperatura przechowywania [°C]
Ebetrexat	1	20,00	0,75	11.2023	LX9680	< 25
Metex	12	50,00	0,3	04.2024	E220194 AA	< 25
Methofill	8	50,00	0,3	09.2023	G210228 6	< 30
Namaxir	4	39,47	0,38	04.2024	22E5023	< 25
Tullex	12	37,50	0,4	09.2024	222340	< 25

Wyjaśnienie skrótów: APS – ampułko-strzykawka, ml – mililitry, D. w. – data ważności.

W realizacji celu pracy zastosowano następującą metodykę badań:

- **technologiczna analiza składu badanych płynów do wstrzykiwań z metotreksatem** w zakresie użytych substancji pomocniczych w oparciu o analizę *składu jakościowego badanych produktów leczniczych*².
- **badania opakowania bezpośredniego** w zakresie zakładanej wygody i komfortu stosowania, szczególnie z uwzględnieniem: odległości, siły nacisku tłoka, długości i kolorystyki kołnierza ampułko-strzykawki, stężenia / ilości substancji czynnej, którą pacjent musi wstrzyknąć podczas jednorazowej iniekcji, i właściwości mechanizmu osłony igły w aspekcie tego, czy igła jest zintegrowana z ampułko-strzykawką oraz czy igła chowa się samoczynnie po wykonanej

² Na podstawie porównania Charakterystyk Produktów Leczniczych dostępnych na stronie [RPL \(ezdrowie.gov.pl\)](http://RPL.ezdrowie.gov.pl), stan aktualny na 22.06.2023 r.: Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill z 29.12.2022 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex z 30.03.2023 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat z 08.12.2022 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir z czerwca 2023 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Tullex z 01.05.2023 r.

iniekcji. Ocenie poddano również morfologię igły. Modelowa aplikacja została przeprowadzona z wykorzystaniem analizatora tekstury.

- **badania właściwości fizykochemicznych płynu będącego zawartością ampułko-strzykawk:** badania lepkościowe płynu do wstrzykiwań oraz ich korelacja z właściwościami opakowania bezpośredniego, badanie pH oraz gęstości płynu, analiza tekstury (twardość, adhezja, kohezja).

Skład zespołu badawczego:

dr n. farm. Justyna Kołodziejaska

Adiunkt Dydaktyczny w Zakładzie Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. farm. Michał Nachajski

Adiunkt Dydaktyczny w Zakładzie Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. farm. Michał Kołodziejczyk

Adiunkt Dydaktyczny, Kierownik Zakładu Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

4. Badania

4.1. Technologiczna analiza składu badanych płynów do wstrzykiwań z metotreksatem w zakresie użytych substancji pomocniczych oraz charakter opakowań bezpośrednich

Tabela 2. Zestawienie składu jakościowego badanych produktów leczniczych

Nazwa preparatu	Skład – substancje pomocnicze
Ebetrexat	sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań
Metex	sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań
Methofill	sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań
Namaxir	sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań
Tullex	sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań

Płyny do iniekcji opierają się na prostej formulacji, gdzie rozpuszczalnik stanowi woda do wstrzykiwań. Do zachowania odpowiedniego pH i osmotyczności zastosowano wodorotlenek sodowy i chlorek sodowy. Produkty Ebetrexat, Metex, Methofill i Namaxir posiadają

identyczny skład jakościowy. Wyjątkiem jest produkt leczniczy Tullex, w którym dodatkowo zastosowano kwas solny.

4.2. Badania opakowania bezpośredniego w zakresie wygody, komfortu i bezpieczeństwa stosowania

- Charakterystyka tłoka:

Badanie przeprowadzono, mierząc odległość, jaką pokonuje tłok w czasie wyciskania porcji preparatu za pomocą suwmiarki elektronicznej Mitutoyo. Wyniki zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. *Odległości, które pokonuje tłok w czasie wyciskania preparatu z ampułko-strzykawki*

Nazwa preparatu	Odległość tłoka [mm]
Ebetrexat	16,47
Metex	14,36
Methofill	15,46
Namaxir	16,12
Tullex	15,69

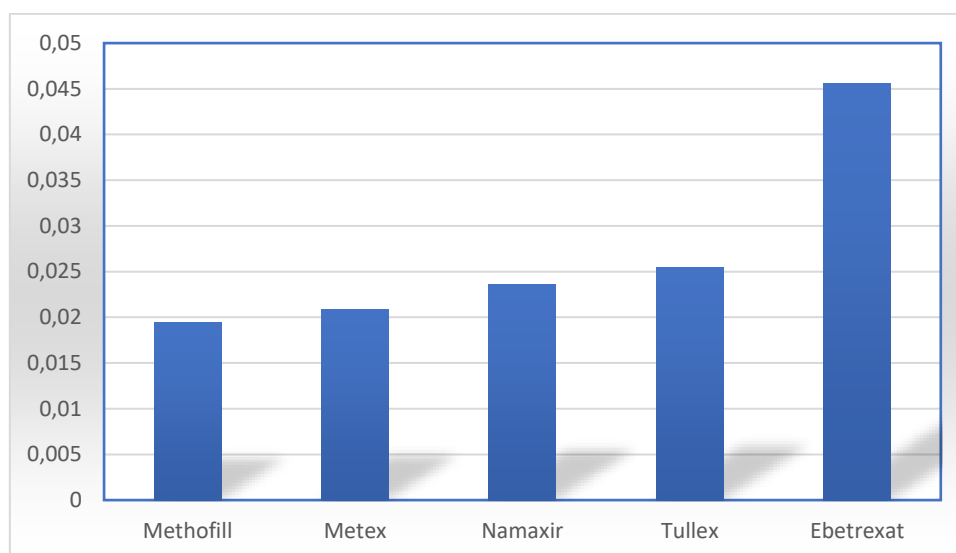
Długość drogi, jaką musi pokonać tłok w trakcie aplikacji preparatu, oraz ilość preparatu w ml wtłaczana przez przesunięcie tłoka o 1 mm z jednej strony mogą mieć wpływ na czas przebiegu zabiegu (im dłuższa droga, tym dłużej trwająca iniekcja). Z drugiej strony ilość preparatu wtłaczanego przez przesunięcie tłoka APS (ampułko-strzykawki) o 1 mm może wpływać na odczucia pacjenta (im mniej preparatu, tym mniejsze może być ewentualne odczucie dyskomfortu związane z iniekcją) oraz precyzję wykonania zabiegu (im mniej preparatu, tym większa może być precyzja w podaniu substancji czynnej). To samo dotyczy szybkości wykonywania iniekcji; im szybciej wykonywana iniekcja, tym większe może być ryzyko bolesności zabiegu, a także miejscowego powstania (np. przy podaniu dożylnym) hemolizy i embolii. W związku z powyższym, kluczowym wydaje się przeliczenie, jaka ilość preparatu

zostaje włożona przez przesunięcie tłoka o 1 mm – im mniejsza ilość, tym precyzyjniejsze oraz mniej bolesne może być podanie leku^{3,4,5,6}.

Tabela 4. Przeliczone ilości preparatu włączanego do organizmu w trakcie przesunięcia tłoka ampułko-strzykawki o 1 mm

Nazwa preparatu	Ilość preparatu w ml włączana przez przesunięcie tłoka o 1 mm
Ebetrexat	0,045537
Metex	0,020891
Methofill	0,019405
Namaxir	0,023573
Tullex	0,025494

Rycina 1. Przeliczone ilości preparatu włączanego do organizmu w trakcie przesunięcia tłoka ampułko-strzykawki o 1 mm.



³ Na podstawie: Müller-Ladner U et al.* Tolerability and Patient/Physician Satisfaction with Subcutaneously Administered Methotrexate Provided in Two Formulations of Different Drug Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis. The Open Rheumatology Journal 2010; 4:15–22.

⁴ Na podstawie: Zijlstra E et al. Impact of Injection Speed, Volume, and Site on Pain Sensation. Journal of Diabetes Science and Technology 2018; 12(1):163–168.

⁵ Na podstawie: Karabey T. The effect of manual pressure after subcutaneous injection on pain and comfort levels. Journal of Vascular Nursing 2021; 39(4):134–139.

⁶ Na podstawie: Usach I et al. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. Advances in Therapy 2019; 36:2986–2996.

- Ocena długości i kolorystyki kołnierza

W przypadku uszkodzenia stawów kończyn górnych, mającego miejsce w przebiegu RZS, szczególne znaczenie w zakresie ergonomii i przeprowadzenia iniekcji mogą odgrywać wielkość oraz kształt kołnierza APS (ampułko-strzykawki). W opinii badaczy, długość kołnierza APS oraz obecność wyżłobień na jego powierzchni, dodatkowo anatomiczne wyprofilowanie w stronę igły, mogą wpływać na łatwiejszy uchwyt APS, a co się z tym wiąże, aplikacja preparatu może stać się precyzyjniejsza i łatwiejsza.

W trakcie analizy zaobserwowano również, że duży wpływ na komfort podania leku mogą mieć wielkość i kształt główki tłoka APS. Większa powierzchnia główki tłoka APS oraz koliste wyżłobienia na jego powierzchni zdaniem badaczy mogą mieć wpływ na stabilniejsze oddziaływanie z palcem naciskającym, a co się z tym wiąże, może się zmniejszać ryzyko potencjalnego ześlizgu opuszka palca z tłoka APS.

Wartości wymiarów kołnierza i tłoka zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka morfologiczna ampułkostrzykawki badanych produktów

Nazwa preparatu	Wymiary igły [mm]	Wymiary kołnierza [mm]	Kolor	Średnica główki tłoka [mm]	Powierzchnia główki tłoka [mm ²]	Kształt główki tłoka
Ebetrexat	0,40 × 12,09	36 × 14,56	Biały, wyprofilowany w kierunku igły	12,66	125,82	Okrągła o płaskiej powierzchni
Metex	0,39 × 11,65	34 × 13,52	Fioletowy, wyprofilowany w kierunku tłoka	9,75	74,62	Okrągła o płaskiej powierzchni
Methofill	0,40 × 12,57	49,86 × 18,75	Fioletowy, wyprofilowany w kierunku igły	17,21	232,50	Okrągła o wyżłobionej powierzchni
Namaxir	0,39 × 11,69	24,88 × 13,92	Bezbarwny, bez profilowania, poziomy	9,96	77,87	Okrągła o płaskiej powierzchni
Tullex	0,39 × 12,07	37,20 × 8.50	Fioletowy, wyprofilowany w kierunku tłoka	Elipsa 24,37 × 9,66	184,89	Elipsoidalna o płaskiej powierzchni

Fotografia 1. Ilustracja wyglądu tłoków i uchwytów (tzw. „motylków”) badanych ampułko-strzykawek



- Charakterystyka ampułko-strzykawek (APS) badanych produktów leczniczych

APS produktu Ebetrexat:

W opakowaniu bezpośrednim znajduje się ampułko-strzykawka oraz osobno w kołnierzu zabezpieczającym igła, jako odrębny element zestawu. APS posiada kołnierz (motylek) w kolorze białym, który można zdjąć z trzonu, delikatnie wyprofilowany w kierunku igły. Przed zamontowaniem igły, należy odkręcić plastikowo-gumową zakrętkę zabezpieczającą wylot APS. W odkręconym zabezpieczeniu znajduje się roztwór zawierający cytostatyczną substancję biologicznie czynną. Po odkręceniu zabezpieczenia, na ampułko-strzykawkę należy nałożyć igłę i zdjąć jej osłonę, wcześniej należy ściągnąć zabezpieczenie igły w postaci papierowego „uszka”. Po uzbrojeniu APS w igłę można wykonać iniekcję. Brak mechanizmu zabezpieczającego igłę po iniekcji powoduje, że igła nie chowa się automatycznie do obudowy APS po wykonanej iniekcji. APS znajduje się w plastikowej wytłoczce przykrytej folią zabezpieczającą przezroczystą, na której nie naniesiono informacji o produkcie. Na APS jest umieszczona przezroczysta etykieta, na której umieszczone są następujące informacje: nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, stężenie, pojemność APS oraz gramatura substancji czynnej zawarta w APS, sposób stosowania (1 raz na tydzień), numer serii, data ważności. Etykieta APS jest zróżnicowana pod względem kolorów i rodzaju czcionek (czcionki pogrubione, czarne i fioletowe). Na etykiecie jest również zamieszczona podziałka wskazująca na gramaturę substancji czynnej. Natomiast nie jest ona precyzyjna, ponieważ APS zawiera 15 mg substancji czynnej, a podziałka umieszczona na APS kończy się na gramaturze 12,5 mg. Ze względu na fakt, że etykieta jest przezroczysta, a czcionki na niej zawarte są dość małe, wśród badaczy pojawił się problem z odczytaniem informacji na niej zawartych.

Fotografia 2. Zdjęcie ilustracyjne APS produktu Ebetrexat.



APS produktu Metex:

W opakowaniu bezpośrednim znajduje się ampułko-strzykawka zintegrowana z igłą, kołnierz można zdjąć z trzonu APS, kołnierz jest w kształcie niesymetrycznego prostokąta wyprofilowany w stronę tłoka. Zdaniem badaczy, wyprofilowanie kołnierza w stronę tłoka może zwiększać potencjalne ryzyko zsunęcia palców podczas iniekcji. Tłok APS jest najmniejszy z badanych. Mała i zarazem płaska (bez wyźłobień) powierzchnia tłoka może zwiększać potencjalne ryzyko zsunęcia opuszka palca podczas iniekcji, a także może utrudniać prawidłowe uchwycenie tłoka podczas iniekcji, szczególnie w sytuacji, gdy pacjent ze schorzeniem reumatycznym (np. RZS) odczuwa dolegliwości, takie jak: bolesność i sztywność stawów kończyn górnych. Po wykonaniu iniekcji igła pozostaje na miejscu, nie chowa się automatycznie do obudowy, brak mechanizmu zabezpieczającego. Można ponownie nałożyć zdjętą wcześniej osłonkę igły. APS znajduje się w plastikowej wytłoczce, zabezpieczonej białą folią, która zawiera informacje o produkcie: nazwę handlową preparatu, stężenie w mg/ml, nazwę podmiotu odpowiedzialnego/wytwórcy, serię, datę ważności i informację

o stosowaniu raz na tydzień. Bezpośrednio na APS jest umieszczona przezroczysta etykieta, na której umieszczone są następujące informacje: nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, stężenie, pojemność APS oraz gramatura substancji czynnej zawarta w APS, sposób stosowania (1 raz na tydzień), numer serii, data ważności. Na etykiecie jest również zamieszczona podziałka wskazująca na ilość płynu znajdującego się w APS, tj. 0.3 ml. Etykieta znajdująca się na APS jest przezroczysta, a czcionki na etykiecie są zróżnicowane pod względem ich wielkości oraz rodzaju. Część zadruku umieszczonego na etykiecie jest zakryta przez podziałkę oraz przez zawartość APS, co wpłynęło na to, że badacze mieli trudności z odczytaniem informacji dotyczących produktu.

Fotografia 3. Zdjęcie ilustracyjne APS produktu Metex.

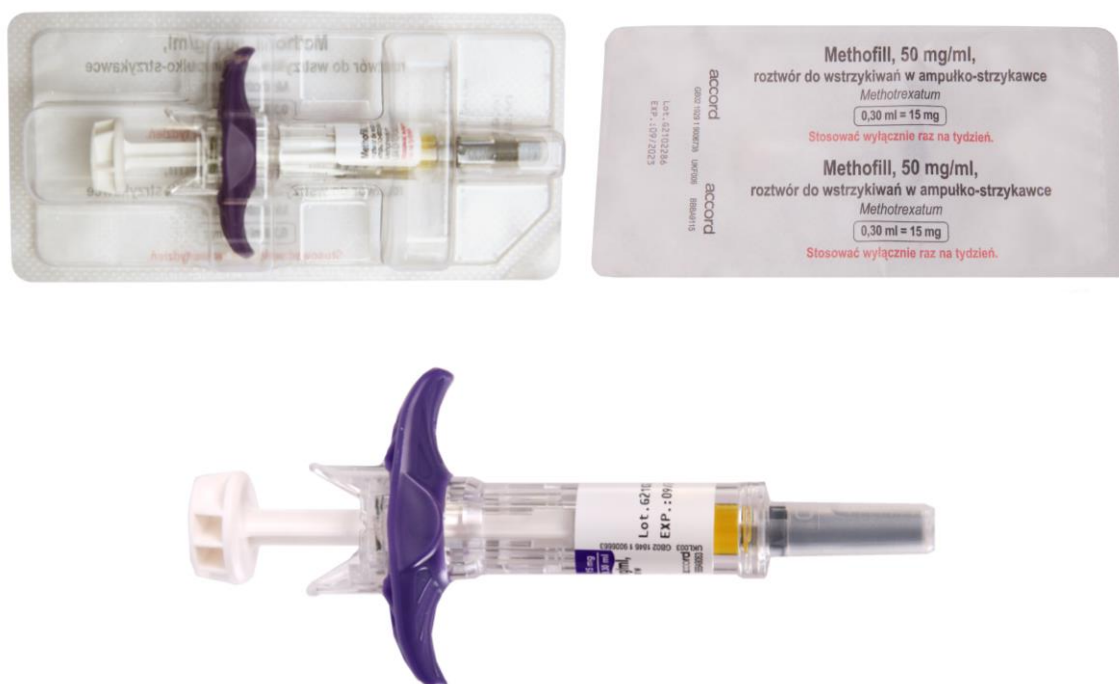


APS produktu Methofill:

W opakowaniu bezpośrednim znajduje się samodzielna ampułko-strzykawkawka zintegrowana z igłą. Uwagę zwraca duży, ergonomicznie wyprofilowany w stronę igły fioletowy kołnierz o największych wymiarach spośród badanych APS. W opinii badaczy wyprofilowanie i wielkość kołnierza może zabezpieczać przed zsunięciem się palców podczas wykonywania iniekcji. Anatomiczne wyprofilowanie kołnierza APS w stronę igły, wielkość kołnierza APS oraz obecność specjalnych wyźłobień na kołnierzu APS mają na celu zabezpieczenie przed zsunięciem się palców podczas wykonywania iniekcji. Podobnie przedstawia się morfologia tłoka, który posiada największą powierzchnię wśród badanych produktów i jako jedyny posiada wyźłobienia. Po wykonaniu iniekcji, igła ulega automatycznemu schowaniu

w mechanizmie osłonowym APS, co minimalizuje ryzyko przypadkowego zakłucia. APS znajduje się w plastikowej wytłoczce, zabezpieczonej folią koloru białego. Na folii zabezpieczającej umieszczone są następujące informacje o produkcie: nazwa handlowa preparatu, stężenie w mg/ml, przelicznik dawkowania w zakresie dawki w objętości płynu znajdującego się w APS, nazwa podmiotu odpowiedzialnego / wytwórcy, seria, data ważności i informacje o stosowaniu jeden raz na tydzień. Nadruk jest duży i wyraźny w kolorze czarnym, informacja o stosowaniu jest w kolorze czerwonym. Bezpośrednio na APS jest umieszczona biała, nieprzezroczysta etykieta, na której w sposób zróżnicowany kolorystycznie (czarne i czerwone czcionki) i pod względem rodzaju czcionek (czcionki tłoczone, wielkie i małe litery) umieszczone zostały następujące informacje: nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, stężenie, pojemność APS oraz gramatura substancji czynnej zawarta w APS, sposób stosowania (1 raz na tydzień), numer serii, data ważności. Na etykiecie nie ma umieszczonej podziałki. W opinii badaczy całość informacji zawartych na białej etykiecie APS jest bardzo czytelna, informacje nie są przysłonięte przez zawartość APS, dzięki czemu pacjent bez większych problemów powinien być w stanie odczytać takie informacje, jak: nazwa produktu, dawka leku, data ważności leku, sposób dawkowania.

Fotografia 4. Zdjęcie ilustracyjne APS produktu Methofill.



APS produktu Namaxir:

W opakowaniu bezpośrednim znajduje się samodzielna ampułko-strzykawka z igłą zintegrowaną. Kołnierz jest mały, krótki, w kształcie prostokąta, z lekkim uwypukleniem dłuższych boków, bez profilowania. Tłok w kolorze zielonym o małej średnicy. Igła posiada osłonę. W opinii badaczy ściągnięcie osłony jest trudne, pomaga dodatkowy obrót w osi igły, ale można odnieść wrażenie, jakby odrywało się końcówkę od reszty APS. Po wykonaniu iniekcji, igła chowa się w tulei zabezpieczającej. Uruchomienie systemu zabezpieczającego igłę wymaga bardzo mocnego dociśnięcia tłoka APS. Ampułko-strzykawka znajduje się w plastikowej wytłoczce pokrytej folią zabezpieczającą białą, na której umieszczony jest nadruk z numerem serii i z datą ważności. Bezpośrednio na APS jest umieszczona półprzezroczysta etykieta, na której zawarte są następujące informacje: nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, stężenie, pojemność APS oraz gramatura substancji czynnej zawarta w APS, sposób stosowania (1 raz na tydzień), numer serii, data ważności. Zadruk etykiety umieszczonej na APS nie jest zakryty przez podziałkę oraz przez zawartość APS, a czcionki na etykiecie są zróżnicowane pod względem ich wielkości, kolorystyki oraz rodzaju, co zdaniem badaczy może wpływać na to, że pacjentowi będzie łatwiej odczytać niezbędne informacje dotyczące leku (nazwa oraz dawka leku, data ważności).

Fotografia 5. Zdjęcie ilustracyjne APS produktu Namaxir.



APS produktu Tullex:

W opakowaniu jednostkowym znajduje się ampułko-strzykawka ze zintegrowaną igłą, która posiada również zintegrowany kołnier, wygięty w stronę tłoka. Główka tłoka jest szeroka, w kształcie elipsy, o lekkim wgłębieniu umożliwiającym zatrzymanie palca naciskającego tłok. Tłok jest gwintowany, po iniekcji igła chowa się do obudowy APS i następuje całkowita blokada APS. APS znajduje się w plastikowej wytłoczce, zabezpieczonej białą folią, która zawiera następujące informacje o produkcie: nazwę handlową preparatu, z dawką wyrażoną w mg zawartości metotreksatu w iniekcji, nazwę podmiotu odpowiedzialnego, serię, datę ważności oraz informację o stosowaniu raz na tydzień. Nadruk jest duży i wyraźny, w kolorze czarnym. Bezpośrednio na APS jest umieszczona przezroczysta etykieta, na której zawarte są następujące informacje: nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, stężenie, pojemność APS oraz gramatura substancji czynnej zawarta w APS, sposób stosowania (1 raz na tydzień), numer serii, data ważności. Czcionki na etykiecie są zróżnicowane pod względem ich wielkości, kolorystyki oraz rodzaju, zadruk etykiety umieszczonej na APS jest częściowo zakryty przez plastikową obudowę APS oraz przez zawartość APS, co może utrudniać odczytanie informacji o produkcie.

Fotografia 6. Zdjęcie ilustracyjne APS produktu Tullex



- Właściwości mechanizmu osłony igły w zakresie bezpieczeństwa

Tabela 6. Charakterystyka zabezpieczeń ampułko-strzykawki badanych produktów

Ebetrexat – igła osobno, trzeba przed podaniem montować do obudowy APS, co zdaniem badaczy może powodować niebezpieczeństwo wytryśnięcia preparatu i możliwość zanieczyszczenia. Preparat w postaci nieosłoniętej ampułki szklanej bez osłonki z tworzywa sztucznego.
Metex – igła zintegrowana, preparat w postaci nieosłoniętej ampułki szklanej, bez osłonki z tworzywa sztucznego.
Methofill – igła zintegrowana, ampułka szklana, w osłonce z tworzywa, co stanowi zabezpieczenie igły po wykonanym zabiegu – mechanizm powrotny. Ciężko zdjąć osłonkę igły.
Namaxir – igła zintegrowana, ampułka szklana w osłonce z tworzywa, co stanowi zabezpieczenie igły po wykonanym zabiegu – mechanizm powrotny.
Tullex – igła zintegrowana, ampułka szklana w osłonce z tworzywa, tłok gwintowany, obracający się w trakcie aplikacji, ułatwiający działanie zabezpieczenia, zabezpieczenie igły po wykonanym zabiegu – mechanizm powrotny

- Ocena wielkości siły potrzebnej do naciśnięcia tłoka ampułko-strzykawki

Badanie przeprowadzono przy użyciu aparatu do pomiaru tekstury – analizator tekstury EZ Test, model EZ-SX 500N – prod. Shimadzu ze specjalną przystawką umożliwiającą umiejscowienie ampułko-strzykawki. Sonda aparatu przesuwała się ze stałą prędkością na odległość 5 mm. Zmierzone wartości siły zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Zestawienie średnich wartości siły maksymalnej potrzebnej do przesuwu tłoka ampułko-strzykawki wraz z opisem statystycznym

Nazwa preparatu	Średnia wartość maksymalnej siły [mN]	Sd	Mediana	Wariancja
Ebetrexat	2,97295	1,39090	3,41996	0,46785
Metex	4,29959	0,70389	4,49801	0,16371
Methofill	2,62655	0,57147	2,39722	0,21757
Namaxir	1,79770	0,33001	1,90854	0,18357
Tullex	2,81350	0,96524	2,26850	0,34307

gdzie:

Sd – odchylenie standardowe – wskazuje, jak szeroko wartości danej wielkości są rozrzucone wokół jej średniej.

Mediana – wartość środkowa w uporządkowanym ciągu liczb. Mediana jest kwantylem rzędu 1/2, czyli drugim kwantylem. Jest również trzecim kwantylem szóstego rzędu, piątym decylem itd.

Wariancja – miara zmienności zmiennej losowej, w statystyce opisowej obliczana jest jako średnia arytmetyczna kwadratów odchyleń poszczególnych wartości cechy od średniej.

W badaniu zaobserwowano zróżnicowanie sił potrzebnych do przesunięcia tłoka. Ponieważ skład jakościowy płynu do iniekcji badanych produktów jest praktycznie taki sam, różnice wynikają z odmiennej budowy poszczególnych ampułko-strzykawek. Jednak dominującym przedziałem średnich wartości siły maksymalnej potrzebnej do przesuwu tłoka ampułko-strzykawki jest zakres sił 2,62655-2,97295 mN, który występuje dla trzech z pięciu badanych APS; tj.: Methofill, Ebetrexat oraz Tullex. Największa średnia wartość maksymalnej siły, tj. 4,29959 mN, potrzebnej do przesuwu tłoka ampułko-strzykawki, występuje w przypadku produktu Metex.

4.3. Badania właściwości fizykochemicznych płynu będącego zawartością ampułkostrzykawki

- Badania lepkości strukturalnej płynu do wstrzykiwań oraz ich korelacja z właściwościami opakowania bezpośredniego

Badania lepkości przeprowadzono za pomocą reometru cyfrowego Brookfield, typ stożek-płytki DV-III wersja 3.0 wraz z programem Rheocalc for Windows, w temp. 25°C (temp. pokojowa). Lepkość jest miarą oporów stawianych przez materiał podczas płynięcia i wyraża zależność między naprężeniem stycznym a szybkością ścinania. Przy określonych szybkościach ścinania badano naprężenie styczne oraz lepkość w 10 punktach pomiarowych.

Zakres stosowanych szybkości ścinania mieścił się w przedziale wartości od 1200 do 1538 s⁻¹.

W tabeli 8 przedstawiono średnie parametry lepkościowe preparatu Ebetrexat, n = 6.

Tabela 8. Parametry lepkościowe preparatu Ebetrexat

L.p.	Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Naprężenie ścinające [N/m ²]	Lepkość [mPa·s]
1	1200	1,01	0,84
2	1238	1,05	0,85
3	1275	1,08	0,84
4	1313	1,10	0,84
5	1350	1,13	0,83
6	1388	1,15	0,79
7	1425	1,13	0,79
8	1463	1,15	0,79
9	1500	1,23	0,82
10	1538	1,25	0,81

Gdzie:

Szybkość ścinania: kinematyczny parametr skalarny lub tensorowy stosowany w mechanice płynów, wyrażający granicę stosunku różnicy prędkości między sąsiadującymi ze sobą warstwami płynu do odległości między nimi.

Naprężenie ścinające: bezpośrednia przyczyna powstawania odkształceń postaciowych w obciążonym ośrodku sprężystym.

Lepkość: właściwość płynów i plastycznych ciał stałych charakteryzująca ich tarcie wewnętrzne wynikające z przesuwania się względem siebie warstw płynu podczas przepływu.

Średnia lepkość formulacji produktu Ebetrexat w zakresie szybkości ścinania od 1200 do 1538 s⁻¹ wynosi 0,82 mPa·s.

W tabeli 9 przedstawiono średnie parametry lepkościowe preparatu Metex, n = 6.

Tabela 9. Parametry lepkościowe preparatu Metex

L.p.	Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Naprężenie ścinające [N/m ²]	Lepkość [mPa·s]
1	1200	1,18	0,98
2	1238	1,30	1,05
3	1275	1,32	1,04
4	1313	1,37	1,05
5	1350	1,42	1,05
6	1388	1,40	1,01
7	1425	1,50	1,05
8	1463	1,55	1,06
9	1500	1,57	1,05
10	1538	1,64	1,07

Gdzie:

Szybkość ścinania: kinematyczny parametr skalarny lub tensorowy stosowany w mechanice płynów, wyrażający granicę stosunku różnicy prędkości między sąsiadującymi ze sobą warstwami płynu do odległości między nimi.

Naprężenie ścinające: bezpośrednia przyczyna powstawania odkształceń postaciowych w obciążonym ośrodku sprężystym.

Lepkość: właściwość płynów i plastycznych ciał stałych charakteryzująca ich tarcie wewnętrzne wynikające z przesuwania się względem siebie warstw płynu podczas przepływu.

Średnia lepkość formulacji produktu Metex w zakresie szybkości ścinania od 1200 do 1538 s⁻¹ wynosi 1,041 mPa·s.

W tabeli 10 przedstawiono średnie parametry lepkościowe preparatu Methofill, n = 6.

Tabela 10. Parametry lepkościowe preparatu Methofill

L.p.	Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Naprężenie ścinające [N/m ²]	Lepkość [mPa·s]
1	1200	1,30	1,08
2	1238	1,35	1,09
3	1275	1,42	1,12
4	1313	1,45	1,10

5	1350	1,47	1,09
6	1388	1,47	1,06
7	1425	1,57	1,10
8	1463	1,57	1,07
9	1500	1,62	1,08
10	1538	1,62	1,05

Gdzie:

Szybkość ścinania: kinematyczny parametr skalarny lub tensorowy stosowany w mechanice płynów, wyrażający granicę stosunku różnicy prędkości między sąsiadującymi ze sobą warstwami płynu do odległości między nimi.

Naprężenie ścinające: bezpośrednia przyczyna powstawania odkształceń postaciowych w obciążonym ośrodku sprężystym.

Lepkość: właściwość płynów i plastycznych ciał stałych charakteryzująca ich tarcie wewnętrzne wynikające z przesuwania się względem siebie warstw płynu podczas przepływu.

Średnia lepkość formulacji produktu Methofill w zakresie szybkości ścinania od 1200 do 1538 s^{-1} wynosi 1,084 mPa·s.

W tabeli 11 przedstawiono średnie parametry lepkościowe preparatu Namaxir, n = 6.

Tabela 11. Parametry lepkościowe preparatu Namaxir

L.p.	Szybkość ścinania [s^{-1}]	Naprężenie ścinające [N/m ²]	Lepkość [mPa·s]
1	1200	1,77	1,47
2	1238	1,86	1,51
3	1275	1,77	1,38
4	1313	1,79	1,36
5	1350	1,81	1,34
6	1388	1,81	1,31
7	1425	1,84	1,29
8	1463	1,86	1,27
9	1500	1,91	1,28
10	1538	1,86	1,21

Gdzie:

Szybkość ścinania: kinematyczny parametr skalarny lub tensorowy stosowany w mechanice płynów, wyrażający granicę stosunku różnicy prędkości między sąsiadującymi ze sobą warstwami płynu do odległości między nimi.

Naprężenie ścinające: bezpośrednia przyczyna powstawania odkształceń postaciowych w obciążonym ośrodku sprężystym.

Lepkość: właściwość płynów i plastycznych ciał stałych charakteryzująca ich tarcie wewnętrzne wynikające z przesuwania się względem siebie warstw płynu podczas przepływu.

Średnia lepkość formulacji produktu Namaxir w zakresie szybkości ścinania od 1200 do 1538 s^{-1} wynosi 1,342 mPa·s.

W tabeli 12 przedstawiono średnie parametry lepkościowe preparatu Tullex, n = 6.

Tabela 12. Parametry lepkościowe preparatu Tullex

L.p.	Szybkość ścinania [s ⁻¹]	Napężenie ścinające [N/m ²]	Lepkość [mPa·s]
1	1200	2,21	1,84
2	1238	1,74	1,41
3	1275	1,69	1,33
4	1313	1,59	1,21
5	1350	1,67	1,24
6	1388	1,64	1,18
7	1425	1,72	1,20
8	1463	1,74	1,19
9	1500	1,81	1,21
10	1538	1,79	1,16

Gdzie:

Szybkość ścinania: kinematyczny parametr skalarny lub tensorowy stosowany w mechanice płynów, wyrażający granicę stosunku różnicy prędkości między sąsiadującymi ze sobą warstwami płynu do odległości między nimi.

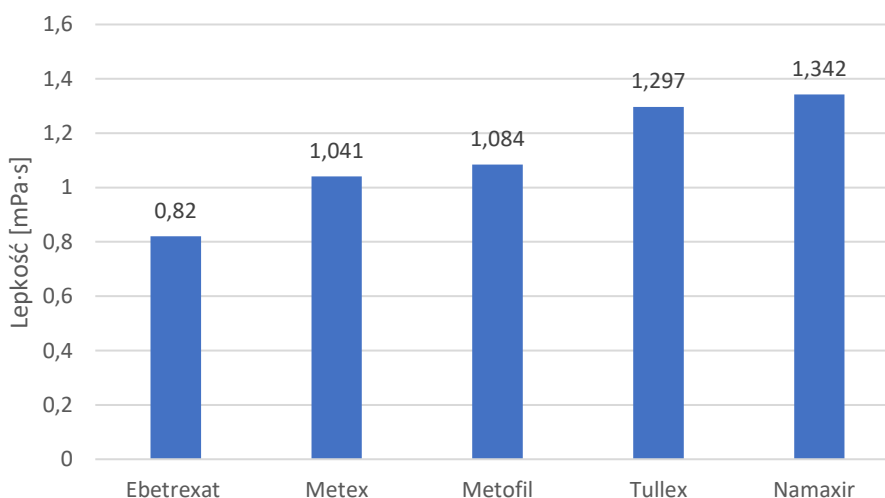
Napężenie ścinające: bezpośrednia przyczyna powstawania odkształceń postaciowych w obciążonym ośrodku sprężystym.

Lepkość: właściwość płynów i plastycznych ciał stałych charakteryzująca ich tarcie wewnętrzne wynikające z przesuwania się względem siebie warstw płynu podczas przepływu.

Lepkość formułacji produktu Tullex w zakresie szybkości ścinania od 1200 do 1538 s⁻¹ wynosi 1,297 mPa·s.

Na rycinie 2 porównano średnią lepkość strukturalną badanych formułacji do iniekcji.

Rycina 2. Porównanie średnich wartości lepkości strukturalnej roztworów do iniekcji z metotreksatem.



Średnia lepkość badanych formułacji mieści się w przedziale wartości 0,82-1,342 mPa·s. Najwyższą średnią lepkość wykazuje formułacja (Namaxir 1,342 mPa·s), najniższą – formułacja Ebetrexat (0,82 mPa·s). W przeliczeniu na 1 ml roztworu do iniekcji każdy z produktów zawiera różną ilość substancji biologicznie czynnej, co zilustrowano w tabeli 1. Jednocześnie w tabeli 2 wykazaliśmy tożsamy skład jakościowy badanych formułacji zawierających wodę do wstrzykiwań, chlorek sodu, wodorotlenek sodu i dodatkowo kwas solny dla formułacji Tullex. Badania lepkości strukturalnej dowiodły, że każdy z roztworów ma nieco inną lepkość, przy założeniu tych samych wyjściowych parametrów zastosowanych w badaniach reologicznych, tj. wartościach szybkości ścinania. Różnice te determinowane są przez skład ilościowy poszczególnych składników pomocniczych tworzących roztwór do wstrzykiwań. Właściwości reologiczne płynu do iniekcji powinny być optymalizowane w kierunku pełnej kompatybilności oddziaływań z ampułko-strzykawką i wykonaniem iniekcji. Wartość średnia lepkości strukturalnej 1,083 mPa·s dla produktu Methofill mieści się w środku wartości uzyskanych dla innych badanych formułacji. W opinii badaczy lepkość strukturalna może się przekładać na komfort i szybkość podania. Wysoka lepkość formułacji mogłaby utrudniać aplikowanie preparatu, natomiast zbyt niska mogłaby skutkować wyciekaniem preparatu. Jednocześnie należy uwzględnić fakt, że lepkość jest wartością względną, w przypadku roztworów do wstrzykiwań nie ma ustalonych norm lepkości, do których można by się było odnieść^{7,8}.

- Badanie pH oraz gęstości roztworu do wstrzykiwań

Badanie pH przeprowadzono przy użyciu pH-metru CX505 z elektrodą EPS 1. Badanie gęstości przeprowadzono za pomocą gęstościomierza oscylacyjnego Anton Paar. Wyniki zestawiono w tabeli 13.

⁷ Na podstawie: Berteau C, Filipe-Santos O, Wang T, Rojas HE, Granger C, Schwarzenbach F. Evaluation of the impact of viscosity, injection volume, and injection flow rate on subcutaneous injection tolerance. *Med Devices (Auckl)* 2015; 8:473-484. doi: 10.2147/MDER.S91019. PMID: 26635489; PMCID: PMC4646585.

⁸ Na podstawie: Rosenkranz T. et al. Enabling Stable, High-Viscosity Injectable Drug Products with New Excipient Combinations. <https://www.pharmasalmanc.com/articles/enabling-stable-high-viscosity-injectable-drug-products-with-new-excipient-combinations> (dostęp: 07.2023).

Tabela 13. Gęstość [g/cm³] oraz pH badanych roztworów do wstrzykiwań

Nazwa preparatu	pH	Gęstość g/cm ³
Ebetrexat	7,89	1,0207
Metex	8,19	1,0252
Methofill	8,07	1,0259
Namaxir	7,56	1,0212
Tullex	7,91	1,0188

Wszystkie badane preparaty charakteryzują się bardzo zbliżonymi wartościami średnimi gęstości i wartościami średnimi pH, które wykazują zgodność z normami farmakopealnymi przewidzianymi dla płynów do wstrzykiwań. Poziom różnic jest znikomy i nie daje możliwości różnicowania technologii produktów.

- Analiza tekstury płynu

Badania wykonano przy użyciu analizatora tekstury EZ Test, model EZ-SX 500N – prod. Shimadzu z sondą 20N i specjalną przystawką do badania adhezji i kohezji. Wyniki zestawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Wyniki analizy tekstury płynu wypełniającego ampułko-strzykawkę

Nazwa preparatu	Twardość jako energia całkowita [mN]	Adhezja [mJ]	Kohezja [mJ]
Ebetrexat	59,4171	0,7653	1,00341
Metex	59,0483	0,7736	0,99582
Methofill	60,2182	0,7812	0,99245
Namaxir	65,8004	0,8409	0,98694
Tullex	395,997	3,1983	1,08368

Gdzie:

Adhezja: przyleganie – łączenie się ze sobą powierzchniowych warstw ciał fizycznych lub faz.

Kohezja: spójność – ogólna nazwa zjawiska stawiania oporu przez ciała fizyczne, poddawane rozdzielaniu na części. Jej miarą jest praca potrzebna do rozdzielenia określonego ciała na części, podzielona przez powierzchnię powstałą na skutek tego rozdzielania.

Twardość jako energia całkowita: miara odporności materiału przeciw lokalnym odkształceniom trwałym w skutek nacisków punktowych, wyliczana jako energia całkowita układu.

Badania kohezji, będącej miarą spójności wewnętrznej (spójności struktury) roztworów do wstrzykiwań, wykazały tożsamość poszczególnych płynów. Świadczą o tym wartości kohezji wszystkich badanych preparatów, które są zbliżone do 1. Z kolei wartość adhezji badanych preparatów mieści się w granicach od 0,7653 do 3,1983 mJ. Dużą, w porównaniu z innymi badanymi roztworami, wartość twardości i adhezji preparatu Tullex można wiązać z innym

składem jakościowym w porównaniu do pozostałych produktów – obecność kwasu solnego w formulacji. Wszystkie wartości adhezji są jednak bardzo małe, odpowiadające nieadhezyjnym cieczom i nie mają charakteru parametrów różnicujących.

5. Wnioski

1. Najwyższe stężenie, tj. ilość metotreksatu w 1 ml preparatu, określoną w miligramach, tj. 50 mg/ml, posiadały preparaty Methofill oraz Metex. Najniższe stężenie, tj. 20 mg/ml, posiadał preparat Ebetrexat, natomiast średnie stężenie posiadały preparaty: Namaxir, tj. 39,47 mg/ml, oraz Tullex, tj. 37,50 mg/ml.
2. Produkty lecznicze w postaci roztworu do wstrzykiwań z metotreksatem charakteryzują się temperaturą przechowywania poniżej 25°C. Produkt Methofill posiada wyższy zakres przechowywania, powinien być przechowywany w temperaturze poniżej 30°C. Jest to korzystne w aspekcie zachowania trwałości iniekcji oraz komfortu dystrybucji i aplikacji przez pacjenta, gdyż nawet przekroczenie temperatury przechowywania powyżej 25°C nie stanowi zagrożenia utraty trwałości. Produkty Metex, Namaxir, Tullex, Ebetrexat powinny być przechowywane w temperaturze poniżej 25°C⁹.
3. Badane postaci leku do wstrzykiwań charakteryzują się różną ilością objętości iniekcji potrzebną do wstrzyknięcia, aby wprowadzić 15 mg metotreksatu. Jest to przedział od 0,3 ml do 0,75 ml. W ocenie badaczy, z uwagi na specyfikę zarówno podania domięśniowego, jak i każdej iniekcji, im mniej płynu do wprowadzenia, tym lepszy komfort stosowania leku przez pacjenta, w zakresie potencjalnych dolegliwości bólowych. Najmniejszą objętość płynu do wstrzyknięcia, znajdującą się w 1 APS, tj. 0,3 ml, posiadają Methofill oraz Metex. Największą objętość płynu do wstrzyknięcia, tj. 0,75 ml, posiada Ebetrexat.
4. Formulacja badanych płynów do iniekcji wykazuje tożsamość składu jakościowego substancji pomocniczych, typową dla iniekcji podskórnej. Jedynie produkt Tullex w składzie dodatkowo posiada kwas solny.

⁹ Na podstawie porównania Charakterystyk Produktów Leczniczych dostępnych na stronie RPL (ezdrowie.gov.pl), stan aktualny na 22.06.2023 r.: Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill z 29.12.2022 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex z 30.03.2023 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat z 08.12.2022 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir z czerwca 2023 r., Charakterystyka Produktu Leczniczego Tullex z 01.05.2023 r.

5. Przeliczeniowo objętość [ml] preparatu wtlaczanego do organizmu w trakcie przesunięcia tłoka ampułko--strzykawki o 1 mm jest najmniejsza dla produktu Methofill. Przesunięcie tłoka APS Methofill o 1 mm powoduje wtłoczenie 0,019405 ml preparatu, co w opinii badaczy może wiązać się z komfortem przyjęcia iniekcji przez pacjenta – im mniej preparatu, tym odczucie dyskomfortu związane z iniekcją może być mniejsze. Jednocześnie, zdaniem badaczy, im mniejsza ilość preparatu podawanego w wyniku przesunięcia tłoka, tym precyzyjniejsze oraz mniej bolesne może być podanie leku.
6. Ampułko-strzykawka produktu Methofill wykazała największą powierzchnię użytkową tłoka, tj. 232,5 mm². Ponadto kołnierz / uchwyt ampułko-strzykawki jest duży, wygięty ergonomicznie w stronę igły, posiada ryflowaną powierzchnię, co zdaniem badaczy może zapobiegać zsunięciu palców podczas wykonywania iniekcji, zarówno z uchwytu, jak i z tłoka, zwiększając komfort i bezpieczeństwo pacjenta podczas wstrzyknięcia. Najmniejszą powierzchnię użytkową tłoka posiadają produkty: Namaxir, tj. 77,87 mm², oraz Metex, tj. 74,62 mm².
7. Wszystkie badane ampułko-strzykawki znajdują się w plastikowych wytłoczkach zapewniających stabilne przechowywanie produktów. Jednakże różnią się materiałem pokrywającym oraz charakterem i rodzajem nadruku. Najbardziej czytelny nadruk pod względem rodzaju, wielkości, kolorystyki czcionek oraz najbardziej precyzyjne informacje zamieszczone na opakowaniu bezpośrednim APS (tj. nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, pojemność APS, stężenie, częstotliwość dawkowania, numer serii, data ważności, nazwa podmiotu odpowiedzialnego) badacze zaobserwowali w przypadku produktu Methofill. Nadruk jest czytelny i zróżnicowany kolorystycznie. Zróżnicowanie kolorystyczne (oznaczenie kolorem czerwonym) dotyczy istotnej informacji dotyczącej sposobu dawkowania produktu leczniczego, tj. stosowania wyłącznie raz na tydzień.

Na rewersach opakowań bezpośrednich APS produktów Metex oraz Tullex umieszczone są takie informacje, jak: nazwa handlowa produktu, nazwa substancji czynnej, stężenie, częstotliwość dawkowania, numer serii, data ważności, nazwa podmiotu odpowiedzialnego. Na rewersie opakowania bezpośredniego produktu Namaxir są umieszczone data ważności oraz numer serii. Jedynie produkt Ebetrexat jest zapakowany w przezroczystą wytłoczkę nieposiadającą żadnych oznaczeń.

8. Badane APS różnią się pod względem rodzaju etykiet (rozmiar, zróżnicowanie kolorystyczne, wielkość czcionek, kolor etykiety, tj. biała lub bezbarwna) zamieszczonych bezpośrednio na APS. Jedynie produkt Methofill posiada w pełni białą etykietę, zadrukowaną zróżnicowaną kolorystycznie czcionką, co w opinii badaczy może ułatwiać identyfikację informacji na niej zawartych (takich jak: nazwa produktu leczniczego, stężenie, dawka leku, pojemność APS, data ważności, numer serii, nazwa podmiotu odpowiedzialnego, sposób dawkowania). Informacja dotycząca sposobu dawkowania (tj. raz na tydzień) została oznaczona kolorem czerwonym, co zdaniem badaczy może minimalizować ryzyko potencjalnych błędów związanych z dawkowaniem.
9. W przypadku tego typu iniekcji ważny jest element zabezpieczający igłę po wykonaniu zabiegu. Pasywny mechanizm osłony igły, polegający na tym, że po wykonanej iniekcji igła chowa się automatycznie do obudowy APS, posiadają trzy produkty: Methofill, Namaxir i Tullex. Pasywny mechanizm osłony igły ma na celu ochronę przed skałeczeniem.
10. Badane APS wymagają różnych sił w celu przesunięcia tłoka i wykonania iniekcji. Różnice wynikają z odmiennej budowy poszczególnych ampułko-strzykawek. Jednak zaobserwowano pewien dominujący przedział sił w zakresie wartości 2,62655-2,97295 mN, występujący dla APS produktów: Ebetrexat, Methofill i Tullex. Największa średnia wartość maksymalnej siły, tj. 4,29959 mN, potrzebnej do przesuwu tłoka ampułko-strzykawki, występuje w przypadku produktu Metex.
11. W przeliczeniu na 1 ml roztworu do iniekcji, każdy z produktów zawiera różną ilość substancji biologicznie czynnej. Badania reologiczne płynu do iniekcji wykazały pewną optymalizację w kierunku pełnej kompatybilności oddziaływań z ampułko-strzykawką i wykonaniem iniekcji. Wartość średnia lepkości strukturalnej 1,083 mPa·s dla produktu Methofill mieści się w środku wartości uzyskanych dla innych badanych formułacji. W opinii badaczy wysoka lepkość formułacji mogłaby utrudniać aplikowanie preparatu, natomiast zbyt niska mogłaby skutkować wyciekaniem preparatu.
12. W zakresie wartości gęstości i pH badanych płynów do iniekcji zaobserwowano znikomy poziom różnic, niedający możliwości różnicowania technologii produktów.

Badania kohezji roztworów do wstrzykiwań wykazały tożsamość poszczególnych płynów. Świadczą o tym wartości kohezji wszystkich badanych preparatów, które są zbliżone do 1. Wartości adhezji nie mają charakteru parametrów różnicujących. Dużą, w porównaniu z innymi badanymi roztworami, wartość twardości i adhezji preparatu Tullex można wiązać z innym składem jakościowym w porównaniu do pozostałych produktów.

Objaśnienie skrótów:

APS – ampułko-strzykawka.

KATEDRA FARMACJI STOSOWANEJ

Justyna Kotodziejczyk
dr n. farm. Justyna Aleksandra Kotodziejczyk
Adiunkt

KATEDRA FARMACJI STOSOWANEJ
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Zakład Technologii Postaci Leku
Michał Jakub Nachecki
dr n. farm. Michał Jakub Nachecki

KIEROWNIK
Zakładu Technologii Postaci Leku
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Michał Krzysztof Kotodziejczyk
dr n. farm. Michał Krzysztof Kotodziejczyk
Adiunkt

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
KATEDRA FARMACJI STOSOWANEJ
ZAKŁAD TECHNOLOGII POSTACI LEKU
90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1
tel./fax 42-677-92-40

Podpisy badaczy

Pieczęć

PL-02979