

Основания для применения бесконсервантных препаратов в многодозовых устройствах

■ **Дегенхард Маркс,**
доктор, компания
«Aptar pharma»

■ **Маттиас Биркхофф,**
вице-президент, маркетинг,
компания «Aptar pharma»

Станут ли препараты для многократного использования, представленные в многодозовых контейнерах, свободными от консервантов? Ответить на этот вопрос не так просто, как кажется, поскольку связанные с ним социальные аспекты не менее важны, чем регуляторные, аспекты безопасности или клинические изыскания. Однако, как показывает современный опыт европейских стран, устанавливается тенденция к использованию бесконсервантных многодозовых препаратов и, следовательно, систем доставки, для удовлетворения ожиданий пациентов. Это необходимо принимать во внимание при любой разработке нового препарата или исследовании. «Аптар Фарма» может обеспечить ряд устройств для бесконсервантных препаратов, используемых по различным показаниям и с помощью различных путей введения. Системы широко распространены на рынке, и регуляторные органы удовлетворены точными результатами микробиологического тестирования этих устройств. Бесконсервантные препараты могут стать новейшей технологией в обращении с имеющимися препаратами и будут по достоинству оценены большим числом пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты при применении препаратов с консервантами. Этот положительный аспект для пациентов может повысить соблюдение режима приема препаратов.

Многодозовые диспенсеры широко используются для введения жидких лекарственных препаратов, поскольку они удобны в применении и экономически выгодны. Большинство имеющихся диспенсерных устройств рассчитаны на препараты, содержащие консерванты. За последние несколько лет на рынке появились и получили широкое распространение так называемые «бесконсервантные многодозовые устройства» («БКМД»). Такие системы являются предпочтительными в связи с растущим числом пациентов, испытывающих неудобства при применении препаратов с консервантами. Бесконсервантные системы могут стать новейшей технологией в обращении с имеющимися препаратами. В данной статье рассматриваются существующие технологии, уже доступные на рынке.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНСЕРВАНТОВ В МНОГОДОЗОВЫХ УСТРОЙСТВАХ

Многодозовые диспенсеры получили широкое распространение для использования назальных, офтальмологических и дерматологических препаратов, поскольку такие устройства удобны в применении и экономически выгодны. Чтобы предотвратить разрушение препарата и избежать размножения потенциально опасных микроорганизмов, содержимое диспенсера должно оставаться стерильным как при хранении, так и во время использования его пациентом или потребителем. Это требование обычно выполняется за счет тщательного контроля процедур производства и расфасовки, а также при помощи добавления в препарат соответствующего консерванта или комбинации консервантов. Бензалкония хлорид (БАХ), вне всяких сомнений, является наиболее широко используемым консервантом, однако в препаратах для местного применения также используются тимеросал, хлоргексидин, хлорбутанол и фенилэтанол, и парабены Freeman и Kahook, 2009.

С использованием этих консервантов связаны две основные проблемы, одна из которых – выбор материалов. Она имеет важное значение только для производителя препарата. Традиционные стеклянные емкости не взаимодействуют с консервантами, однако использование широко применяемых пластиковых контейнеров и диспенсерных устройств приводит к таким проблемам, как просачивание через контейнер или взаимодействие с пластмассовыми материалами, используемыми в его производстве. Резина также взаимодействует с консервантами, но она все еще используется для изготовления пробок, которые в таком случае необходимо предварительно обрабатывать консервантами для минимизации их поглощения в процессе хранения.

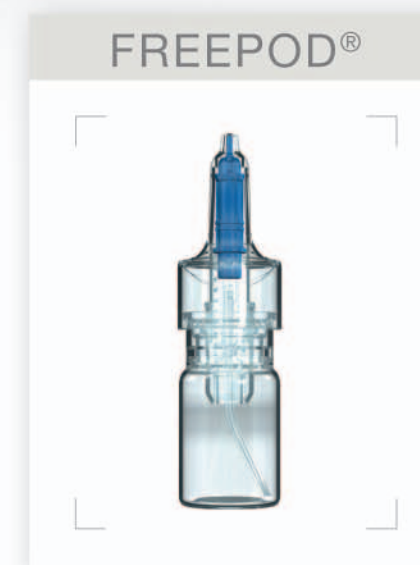
Наиболее значимой проблемой для пациента и потребителя является частое возникновение местных побочных эффектов, связанных с консервантами. Обсуждаемые вопросы противоречивы, и результаты опубликованных клинических и доклинических исследований не всегда согласуются. Кажется очевидным, что кратковременное использование препаратов, содержащих консерванты в низких концентрациях, переносится хорошо. Однако при длительном применении консерванты могут вызвать серьезные воспалительные явления. Реакция может проявиться в виде **химического раздражения**, гиперреактивности и истинной аллергии Hong и Bilogy, 2009. В 2003 году немецкие регуляторные органы (Федеральный институт по лекарственным препаратам и медицинской продукции Германии – VfArM) рассмотрели проблемы использования БАХ в назальных спреях (уведомление VfArM, 2003), что дало толчок развитию бесконсервантных систем для этого пути введения препаратов. Совсем недавно Европейские регуляторные органы начали внедрение бесконсервантных многодозовых диспенсеров даже для офтальмологических препаратов (публичное заявление EMEA, 2009).

Применение систем, позволяющих многодозовое применение бесконсервантных препаратов, могло бы решить некоторые проблемы, с которыми сталкиваются производители фармацевтических препаратов (например, несовместимость), а также предложить значимые выгоды пациентам, находящимся на длительном лечении. Эта технология становится широко известна как **БКМД** (бесконсервантные многодозовые устройства).

При использовании препарата с консервантами или без них существуют три пути попадания микроорганизмов в систему:

- через отверстие и
- через входящий воздух, когда распыляемый препарат из бутылочки замещается воздухом окружающей среды или
- по причине несостоятельности самого контейнера/диспенсера.

В препаратах, содержащих консервант (распыляемый с помощью стандартных систем), добавляемый консервант контролирует рост микроорганизмов, и в дополнительных мерах для предотвращения микробной контаминации через отверстие и входящий воздух нет необходимости. Если же препарат не содержит консервантов, устройство должно быть способно предотвращать попадание микроорганизмов внутрь системы.



УСТРОЙСТВА ОТ АПТАР ФАРМА – ЭТО СТЕРИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВ БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ.

АПТАР ФАРМА производит инновационные спрей и дозирующие-системы. Испытания доказывают необычайную надежность устройств по сохранению стерильности. Наши технологии делают возможным создание лекарств без консервантов. Пациенты защищены и получают только преимущества новых лекарств.



Рис. 1. Как в бесконсервантных многодозовых (БКМД) назальных спреях поддерживается стерильность системы

ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БЕСКОНСЕРВАННЫХ МНОГОДОЗОВЫХ ДИСПЕНСЕРОВ

На сегодняшний день имеется много возможностей для поддержания стерильности содержимого многодозовых диспенсеров. Наибольший риск контаминации возникает в области отверстия, поскольку эта область контактирует с кожей и слизистыми, которые в норме заселены безвредными микроорганизмами, а также инфицированными биологическими жидкостями. В некоторых имеющихся на рынке системах используются серебряная проволока в наконечнике, покрытые серебром пружина и шарик, которые обладают олигодинамическими свойствами Groß, 2000. Эти компоненты высвобождают ионы серебра в препарат в течение длительного времени. В таких системах подавление роста микроорганизмов происходит в промежутках между применениями, даже если верхушка наконечника погружена в зараженную микроорганизмами жидкость Bagel и Wiedemann, 2004. Анти-септические свойства ионов серебра широко используются даже для покрытия ран, такое лечение безопасно и не дает побочных эффектов. Существует лишь одно серьезное ограничение: ионы серебра могут взаимодействовать с составляющими лекарственного препарата, например ионами хлора, и образовывать микропреципитаты. Такой эффект остается незамеченным, так как он больше всего проявляется при интервалах 6 – 12 часов между использованием диспенсеров, что обычно не проверяется при их разработке.

Таким образом, в системах для бесконсервантных препаратов используется чисто механический подход к минимизации взаимодействия препарата с частями устройства. Одно из технических решений для предотвращения контаминации через отверстие, называемое «технологией перемычки наконечника», может использоваться для спреев и офтальмологических капельниц. Пружинный клапан располагается прямо под входным отверстием наконечника и не позволяет микробам проникать с поверхностей и из контактирующих с устройством жидкостей в систему. Таким образом, в условиях покоя отверстие находится в «запечатанном» состоянии. Перемычка наконечника держит систему закрытой до тех пор, пока к ней не будет приложено определенное давление при нажатии (для спреев оно равно более 3 бар). Затем система открывается и препарат подается через отверстие под давлением, необходимым для раскрытия клапана. При последующем падении давления перемычка в наконечнике немедленно закрывает отверстие отводящим движением. Это предотвращает любой обратный поток потенциально контаминированного препарата или другой жидкости или частиц. В зависимости от насосной системы путь жидкости может быть «безметалловым», т.е. пружины, которые необходимы для активизации устройства, не контактируют с препаратом.

Каждый раз, когда жидкость выпрыскивается из любой емкости, давление внутри такой емкости постепенно падает. Чтобы предотвратить поступление микроорганизмов в препарат из входящего воздуха, применяются различные технологии. Самый простой путь – стерильная фильтрация входящего воздуха с использованием отдельных фильтров или прокладок фильтров. Для препаратов, чувствительных к кислороду, используются так называемые сжимающиеся мешки или понижающие давление

системы. Препаратом заполняется специальный мешок, устойчивый к микробной контаминации и защищенный окружающей бутылочкой. При распылении препарата мешок сжимается и не дает содержимому контактировать с внешним воздухом. Некоторые насосы сконструированы таким образом, что в непосредственной близости для воздуха системы при использовании создается вакуум (до – 300 мбар). Такие системы даже можно промывать инертными газами для уменьшения содержания кислорода в верхней части емкости.

Такие подходы к исключению использования консервантов в многодозовых устройствах кажутся сложными, но они уже признаны и изучены. Бесконсервантные одноразовые контейнеры, которые чаще всего представлены емкостями, изготовленными по технологии «выдувание-наполнение-запаивание» (BFS) могут служить альтернативой при краткосрочном лечении. Недостатки этих систем связаны с довольно сложной технологией наполнения, необходимостью в переполнении и расчете материала, необходимого для каждой дозы. Поэтому многие пациенты, испытывающие неудобства при использовании препаратов с консервантами, определенно оценят любую попытку создания надежных бесконсервантных многодозовых систем.

Таблица: Технологии/технические решения для бесконсервантных многодозовых систем

Предотвращение контаминации через отверстие	
Олигодинамические компоненты в активаторе или внутри насоса	Отверстие открыто, но ионы серебра высвобождаются в препарат и уничтожают микробы, однако при этом могут взаимодействовать с препаратом.
Технология «перемычки наконечника»	Механический барьер в системе для предотвращения бактериальной контаминации
Предотвращение контаминации через входящий воздух	
Стерильный фильтр, встроенный в систему доставки	В сбалансированных по давлению системах внешний воздух под действием сил проходит через стерильные фильтры с порами 0,2 мкм, мембраны фильтра обычно гидрофобные, что предотвращает протекание жидкости из емкости через систему выхода.
Первично сжимающаяся емкость	Лучше всего подходит для чувствительных к кислороду соединений, поскольку внешний воздух не контактирует с ними; эта технология также позволяет распылять препарат под различными углами.
Замкнутая система емкости/насоса	Герметичное строение бутылочки и насоса предотвращает поступление внешнего воздуха в бутылочку, при этом достигается вакуум до -300 мбар.

БУТЫЛОЧКИ

Бутылочки или емкости – основная часть системы доставки препарата в устройствах. Они также обеспечивают внешний вид конечного продукта. Придание особой формы используется для выделения продукта среди конкурентов. Особо важным аспектом для многодозовых устройств является неразборное соединение бутылочки и диспенсера. Соединение должно быть непроницаемым для микроорганизмов и не должно разбираться после наполнения. То есть в большинстве случаев оно представляет собой защелкивающуюся или обжимаемую крышку. Для систем с пониженным давлением (замкнутых систем) единственным вариантом выбора являются стеклянные бутылочки.



Рис. 2. Насосные системы назальных спреев Freerod представляют собой замкнутые (с пониженным давлением) системы с перемычкой наконечника для бесконсервантных препаратов

Широко используемые стеклянные бутылочки меньше подвержены взаимодействию с препаратом и обеспечивают хорошую защиту содержимого даже при длительном хранении. Иногда стекло влияет на стабильность препарата (изменения в pH, высвобождение следовых металлов). Конечно, это зависит от качества стекла, которое характеризуется его гидролитическим классом (обычно для фармацевтической продукции используется стекло гидролитического класса I – III). К возможным недостаткам стеклянной тары относится большой вес и риск разбивания при падении.



Рис. 3. Перемычка наконечника и система стерильной фильтрации входящего воздуха – ключевые свойства назальных спреев APF

Рис. 4. APFplus для местного применения доступен в виде вентилируемой системы со стерильным фильтром, а также замкнутой системы со сжимающимся мешком (справа), что позволяет использовать его в любом положении



Бутылочки, сделанные из пластиковых материалов (например, полиэтилена, пролипропилена, ПЭТ), иногда используются для назальных спреев и являются обязательными для офтальмологических капельниц, поскольку для применения препарата необходимы сжимаемые бутылочки. Как правило, изготовители насосных механизмов не производят эти бутылочки самостоятельно, поскольку для них используется абсолютно другая технология. Части насосных спреев или капельниц изготавливаются по технологии инъекционного литья, что обеспечивает высокую точность. Бутылочки изготавливаются при помощи процесса, называемого раздувным формованием. Общий принцип заключается в изготовлении полой заготовки и последующем раздувании ее до нужных размеров. Стенки таких бутылочек непроницаемы для микроорганизмов. Наиболее серьезным недостатком для всех пластиковых бутылочек являются испарение/потери массы. Пластиковые бутылочки не являются идеальным барьером для испарения газа или воды. Эту проблему можно решить с помощью покрытых материалов, однако они довольно дорогие. Следует учитывать и другой возможный риск: чернила и клей с этикетки могут проникать через стенку бутылочки и попадать в препарат.

Для всех видов бутылочек крайне важна простая механика: просвет бутылочки должен точно соответствовать подающему устройству. Необходимо тщательно это проверять и контролировать размеры частей, поскольку их отклонения могут привести к микроподтеканию или разрушению корпуса емкости в ходе окончательной сборки. В этом случае в систему могут попасть микроорганизмы. Для предотвращения подобных проблем настойчиво рекомендуется консультирование с поставщиком подающего устройства, поскольку эти компании обладают опытом в производстве подобного рода устройств. Поставщик насосных устройств должен порекомендовать диапазон подходящих бутылочек от поставщиков, обеспечивающих приемлемое качество. Перед тем как перейти на другой вид бутылочек или другого их поставщика, следует заранее проверить их совместимость с подающим устройством.



Рис. 5. Офтальмологический дозатор сжимаемого типа (OSD) – недавно предложенное устройство для бесконсервантных глазных капель с использованием перемычки в наконечнике и стерильной системой фильтрации входящего воздуха

ТЕСТЫ НА ЦЕЛОСТНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Компания «Аптар Фарма» разработала методики, с помощью которых можно было бы оценить целостности и устойчивости к микробной контаминации в сложных условиях. Эти методики напоминают аналогичные современные тесты, проводимые для оценки бесконсервантных устройств для назальных спреев Bommer R, 2004, Marx D, 2009, и адаптированы для офтальмологических устройств Birkhoff и Marx, 2010. Следует отметить, что эти протоколы очень усложнены, чтобы показать возможность функционирования устройства в экстремальных условиях, и они не предназначены для воспроизведения стабильности в нормальных условиях применения. Поэтому был выбран очень подвижный микроорганизм (*Pseudomonas aeruginosa*) для тестирования перемычки наконечника и небольшие и устойчивые споры *Bacillus atrophaeus* для проверки общей целостности упаковки. Для создания оптимальных условий для роста микроорганизмов в случае контаминации мы заполняли устройства бульонной средой в стерильных условиях. Результаты проведенных тестов доказывают, что система обеспечивает надежную защиту содержимого бутылочки даже в экстремальных условиях. Проведенные тесты с использованием среды для роста не отвергают тесты для комбинации препарат/устройство. Конечно, лекарственный препарат может влиять на функциональность устройства. Поэтому компания «Аптар Фарма» считает необходимым тестирование устройства с использованием конечного препарата.



Рис. 6. Тесты на целостность и устойчивость к микробной контаминации (TSIT, слева) и тесты для проверки целостности упаковки и системы циркуляции воздуха (CVIT, справа) проведены с использованием устройств, заполненных средой для роста, для демонстрации устойчивости к микробной контаминации всего устройства