

БЕСКОНСЕРВАНТНЫЕ МНОГОДОЗОВЫЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: НОВАЯ ФУНКЦИЯ ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

■ Дегенхард Маркс,
доктор

■ Маттиас Вохеле,
дипломированный инженер

■ Маттиас Биркхоф,
вице-президент, маркетинг

Офтальмологические препараты составляют значимый сегмент фармацевтического рынка. В 2010 году продажи составили свыше 16 миллиардов долларов США с предполагаемым ежегодным темпом прироста 6,5%. Заболевания глаз распространены повсеместно, и численность больных увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 314 миллионов людей страдают нарушением зрения; из них 45 миллионов слепы. Около 82% пациентов с нарушениями зрения составляют люди в возрасте 50 лет и старше, а они представляют около 19% мирового населения. Поскольку даже в развивающихся странах наблюдается тенденция к росту населения и относительному увеличению доли пожилых людей, повышается и число людей, подверженных риску возрастных нарушений зрения. [лит. 1 ВОЗ Информационный бюллетень No282, май 2009, Нарушение зрения и слепота.] Эти данные не включают людей, страдающих транзиторными инфекциями, синдромом «сухого глаза» и аллергическими конъюнктивитами. Принимая во внимание всё вышеизложенное, можно сказать, что офтальмологические лекарственные препараты есть и будут препаратами для длительного лечения, особенно у людей пожилого возраста.

Для препаратов длительного лечения многодозовые контейнеры являются наиболее полезными и экономически выгодными. На настоящий момент большинство упакованных растворов для офтальмологического применения требуют содержания в своем составе консерванта для обеспечения бактериальной стабильности. При использовании в низких концентрациях и в течение непродолжительного времени консерванты признаны безопасными. При длительном лечении значительное число пациентов испытывает дискомфорт из-за местных реакций или аллергии, часто вызываемых консервантами. [лит. Мантелли Ф., Транчина Л., Ламбиас А., Бонини С., Повреждение поверхности глаза компонентами офтальмологических средств. Современная аллергология и клиническая иммунология. 2011;11(5):464-470]. Учитывая подобные потребности, соответствующие Европейские ведомства поддерживают использование бесконсервантных многодозовых диспенсоров для офтальмологических препаратов. [ЕМЕА Официальное сообщение по антимикробным консервантам в офтальмологических препаратах для человека. Лондон: Европейское агентство по лекарственным средствам, Декабрь 2009, Документ-источник. ЕМЕА/622721/2009].

Существует всего несколько альтернатив, обеспечивающих потребность в бесконсервантных многодозовых контейнерах для офтальмологических препаратов. В данной статье раскрывается концепция нового устройства для не содержащих консервантов препаратов. Это устройство недавно появилось на рынке вместе с препаратом гиалуроновой кислоты, одобренной Европейскими ведомствами для лечения симптомов синдрома «сухого глаза».

СОВРЕМЕННЫЙ СТАНДАРТ: КОНСЕРВАНТЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

Офтальмологические препараты должны быть стерильными. В большинстве случаев это требование соблюдается путем тщательного асептического контроля в процессе производства и расфасовки, а также посредством добавления подходящего консерванта или комбинации консервантов в сам препарат.

Бензалкония хлорид (БАХ) является наиболее широко используемым консервантом, однако в офтальмологических препаратах для местного применения также используются борная кислота, тимеросал, хлоргексидин, хлорбутанол и фенолэтанол, и парабены. [лит. Джисон Гонг, Леонард Биелори, Аллергические реакции на консерванты в офтальмологических препаратах. Современная аллергология и клиническая иммунология. 2009;9(5):447-453]

С использованием этих консервантов связаны две основные проблемы, одна из которых – выбор материалов – важна только для производителя. Традиционные стеклянные контейнеры не взаимодействуют с консервантами, однако использование широко применяемых пластиковых контейнеров и дозирующих устройств связано с такими проблемами, как просачивание через контейнер или взаимодействие с ним. Резина, которая часто используется для изготовления стопперов и пробок, также взаимодействует с консервантами. Для того чтобы минимизировать последующее поглощение во время хранения, эти материалы необходимо предварительно обрабатывать консервантами, с которыми они будут контактировать.

Однако более 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 применение офтальмологических препаратов, содержащих



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.

консерванты в низких концентрациях, переносятся хорошо. Однако при длительном применении для лечения хронических состояний, таких как глаукома, аллергический конъюнктивит или синдром «сухого глаза», консерванты в офтальмологических препаратах могут вызвать серьезные воспалительные явления в глазу. Реакция может проявиться в виде химического раздражения, гиперреактивности и истинной аллергии. [смотрите: лит. Джисон Гонг, Леонард Биелори, Аллергические реакции на консерванты в офтальмологических препаратах. Современная аллергология и клиническая иммунология 2009;9(5):447-453]

В ответ на эти результаты и в попытке ограничить токсические побочные эффекты производители офтальмологических препаратов разработали новые консервирующие системы, входящие в состав этих препаратов. [смотрите: лит П Дэвид Фриман, Малик И Кахук. Консерванты в местных офтальмологических препаратах: история и клинические перспективы. Экспертная оценка в Офтальмологии 2009;4(1):59-64.]

Бесконсервантные многодозовые системы могли бы решить некоторые проблемы, с которыми сталкиваются производители фармацевтических препаратов, а также стать весьма полезными для пациентов с заболеваниями глаз, находящихся на длительном лечении. Наиболее важными проблемами являются изыскание устройства, ориентированного на потребности пациента, и предоставление убедительных данных о микробиологической стабильности во время хранения и использования.

НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ МНОЖЕСТВО ВОПРОСОВ

Высокие стандарты качества и безопасности лекарственных препаратов и устройств, используемых в офтальмологии, установлены с целью минимизации рисков для пациентов. Помимо этого, чтобы достичь успеха на рынке, новые устройства должны быть приняты пациентами и потребителями. Ключевыми требованиями являются удобство в использовании, приятный внешний вид и приемлемая стоимость. Не менее заинтересованными лицами в данной области, конечно же, являются производители офтальмологических препаратов. Для них важны такие требования, как совместимость упаковочного материала с фармацевтической продукцией, а также удобство в процессе производства и расфасовки. Производство и расфасовка офтальмологических препаратов очень сложные процессы, поэтому производители фармацевтических средств с неохотой идут на изменение установленных процедур, или вложение существенных средств в новые технологии расфасовки, которые должны еще проходить квалификационные испытания.

Третьей заинтересованной стороной, предъявляющей свои требования, являются регулирующие органы. Регулирующие органы должны удостовериться в том, что ни один пациент не будет рисковать «своими глазами». Они усиливают требования к стерильности продукта, отсутствию каких-либо твердых частиц и микробиологической стабильности. Обычно присутствие роста микробных колоний в продукте ведет к браковке всей партии, а это существенный удар по производителю.

Для любого нового многодозового устройства первой и наиболее трудной задачей является предотвращение микробной контаминации даже в сложных условиях. В обычных многодозовых системах консерванты применяются для предотвращения микробной контаминации в ходе регулярного использования препарата. Таким образом в ходе использования никакие противомикробные мероприятия более не производятся. Независимо от того, применяет-

НОВЫЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ДОЗАТОР СЖИМАЕМОГО ТИПА (OPHTHALMIC SQUEEZE DISPENSER, OSD)



Фильтр входящего воздуха (0,2рм)
-Стерильная фильтрация входящего воздуха
-Система сбалансированного давления

Зажимаемая перемычка в наконечнике
-предотвращает проникновение микроорганизмов
-улучшает качество распыления
-предотвращает закупоривание из-за испарения



Рис. 1. Основные свойства ОДСТ, зафиксированного на впервые разработанную 10 мл сжимаемую бутылочку

ся консервирующий агент или нет, существуют два пути проникновения микроорганизмов в плотно закупоренную систему: а) через отверстие, когда наконечник бутылочки или оставшаяся на нем капля жидкости контактирует с инфицированной слезой или кожей или флорой слизистой оболочки, и б) через входящий воздух, когда распыляемый препарат из бутылочки замещается воздухом окружающей среды.

Для предотвращения контаминации через наконечник бутылочки можно использовать олигодинамические соединения, такие как серебряная проволока, помещенная

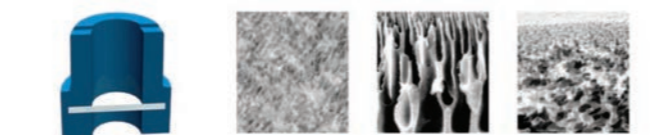


Рис. 2. Фильтр для стерильной фильтрации входящего воздуха с минимальным размером пор 0,2 мкм

в наконечник. Для предотвращения контаминации через входящий воздух можно использовать, к примеру, сжимающиеся мешки.

Компания «Аптар Фарма» решила применить подход, признанный и применяемый для систем бесконсервантных назальных спреев: прозрачная механическая герметичная система в комбинации со стерильной фильтрацией входящего воздуха. Зажимаемая перемычка в нако-

нечнике (пружинный механизм) держит систему закрытой до тех пор, пока к ней не будет приложено определенное давление при нажатии. Как предполагает название, офтальмологический дозатор сжимаемого типа (ОДСТ) активируется путем сжатия 10 мл бутылочки, состоящей из ПЭНП (полиэтилен низкой плотности). При этом препарат подается через отверстие. При последующем падении давления перемычка в наконечнике немедленно закрывает отверстие отводящим движением, что предотвращает любой обратный поток контаминированной жидкости или частиц. В зависимости от самого препарата и угла наклона бутылочки из устройства можно получить капли размером примерно 50 мкл.

Чтобы предотвратить поступление микроорганизмов из входящего воздуха, который замещает распыленный препарат, мы используем стерильный фильтр (с минимальным размером пор 0,2 мкм). Принцип стерильной фильтрации хорошо известен и широко применяется.

Основным компонентом сжимаемой капельницы является, конечно же, бутылочка. Новая бутылочка для использования с ОДСТ была разработана совместно с поставщиками, подтверждающими высокое качество фармацевтического упаковочного материала. Бутылочка отлично подходит к наконечнику-капельнице и обеспечивает несъемное соединение. Толщина бутылочки должна быть такой, чтобы минимизировать испарение воды из раствора и в то же время позволить сжать бутылочку. Единственным ограничением сжимаемых дозаторов является то, что при использовании растворов с высокой вязкостью необходимо применять большее усилие для выдавливания капли. Поэтому устройство можно приспособить для применения растворов определенной вязкости, просто изменяя параметры сборки. Это свойство будет удерживать необходимую для функционирования силу сжатия в умеренных границах и обеспечит получение капли требуемого размера. Поскольку у некоторых офтальмологических препаратов имеется несовместимость с металлом (например, пружинами), в ОДСТ создан безметалловый канал для жидкости.

именно возможности функционирования устройства в экстремальных условиях, а не имитировать обычные условия применения. Поэтому мы выбрали очень подвижный микроорганизм (*Pseudomonas aeruginosa*) для тестирования перемычки наконечника и небольшие и устойчивые споры *Vaccillus atrophaeus* для проверки общей целостности упаковки. Для создания оптимальных условий для роста микроорганизмов в случае контаминации мы заполняли устройство бульонной средой в стерильных условиях.

ПРОВЕРКА ФУНКЦИИ ПЕРЕМЫЧКИ НАКОНЕЧНИКА

Заполненные устройства погружают отверстием в суспензию *Pseudomonas aeruginosa* (содержит 10⁷ колониеобразующих единиц на мл) и затем активируют погруженный наконечник. Эту процедуру повторяют дважды в день на протяжении пяти дней, а затем образцы инкубируют в течение последующих пяти дней. По окончании теста не наблюдалось никакого бактериального роста даже при увеличении периода испытания.

Тест для проверки целостности перемычки наконечника

Разработчик теста: «Цвислер Лабораториум», Констанц, Германия



Рис. 3. Схема теста для проверки целостности перемычки наконечника устройства в экстремальных условиях

ТЕСТЫ НА ЦЕЛОСТНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Существует множество руководств по содержащим консерванты многодозовым и бесконсервантным одноразовым контейнерам, однако особого руководства по микробиологическому тестированию бесконсервантных офтальмологических устройств нет. В связи с этим компания «Аптар Фарма» объединила свои усилия с опытными микробиологическими лабораториями для создания тестов, с помощью которых можно было бы оценить целостность и устойчивость к микробной контаминации даже в сложных условиях. Эти тесты напоминают аналогичные, проводимые для оценки бесконсервантных устройств для назальных спреев. [лит: Боммер Р., Керн Д. Хеннес К., Цвислер В.: Бесконсервантные системы доставки для назальных препаратов, Технологии медицинских устройств, октябрь, 2004, 2-5]. Необходимо учесть, что представленные здесь протоколы тестов имеют целью показать

ПРОВЕРКА ЦЕЛОСТНОСТИ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ МЕМБРАНЫ И СИСТЕМЫ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗДУХА

Заполненные устройства подвергаются воздействию влажного аэрозоля спор *Vaccillus atrophaeus*. Под воздействием микробной среды ОДСТ активируют и распыляют содержимое в течение короткого периода времени, чтобы подвергнуть нагрузке систему циркуляции воздуха. После этого устройства инкубируют в течение последующих трех дней, чтобы пронаблюдать потенциальную микробную контаминацию содержимого бутылочки.

Данные процедуры являются значительно более суровыми, чем условия, ожидаемые при обычном использовании. Обычный офтальмологический препарат не предоставляет таких условий для бактериального роста, как питательная среда, а количество бактерий в тестовой воздушной среде значительно превышает таковое на коже или во внешнем воздухе.

ТЕСТ ЦЕЛОСТНОСТИ УКУПОРКИ И СИСТЕМЫ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗДУХА

Разработчик теста: «Нельсон Лабораториз», Солт-Лейк-Сити, США



Рис. 4. Схема теста для проверки целостности укупорки и системы циркуляции воздуха для демонстрации устойчивости к микробной контаминации всего устройства в экстремальных условиях. В этом тесте подвергают микробной нагрузке систему циркуляции воздуха со стерильным фильтром, а также прочность защелкивающегося соединения капельницы и бутылки

Однако важно протестировать устройство в подобных жестких условиях, чтобы убедить потенциальных потребителей и регуляторные органы, которые, в конечном счете, должны одобрить применение устройства в сочетании с препаратом.

ОДСТ НА РЫНКЕ СЕГОДНЯ

В ОДСТ используются перемычка наконечника и фильтрационная технология, очень похожие на аналогичные, широко применяемые в бесконсервантных системах для назальных спреев, которые успешно продаются компанией «Аптар Фарма» уже на протяжении 10 лет (к настоящему времени продано более 200 миллионов насосных систем). Точно подогнанные компоненты капельницы производятся на немецких заводах компании в г. Айгелтинген; ОДСТ собирают в чистых помещениях, соответствующих стандарту ISO 7, на ультрасовременном оборудовании. В производственный процесс включен 100%-ный поточный контроль качества функции перемычки наконечника и целостности стерильной фильтрационной мембраны. Как было упомянуто выше, бутылочки для устройства закупаются у поставщиков, подтверждающих высокое качество фармацевтического упаковочного материала. Капельницы, также как и бутылочки, поставляются на расфасовочную линию стерильными. Для стерилизации используется гамма-излучение.

До сих пор на рынках внутри Европейского Союза присутствуют два препарата искусственных слез для лечения синдрома «сухого глаза». В ЕС эти препараты рассматриваются как медицинские устройства в связи с чисто механическим воздействием вещества (оказывают смазывающее действие) и маркированы знаком соответствия

европейским стандартам качества. Легко предугадать, что скоро препараты с активным ингредиентом для длительного лечения получат одобрение регулирующих органов и станут доступными на рынке.



Рис. 5. ОДСТ, заполненный препаратом искусственной слезы, который продается на рынках Европейского сообщества в качестве медицинского устройства для лечения симптомов синдрома «сухого глаза».

Новый офтальмологический дозатор сжимаемого типа помогает решить имеющиеся проблемы с офтальмологическими многодозовыми устройствами. ОДСТ спроектирован так, что он совместим с широким кругом жидких офтальмологических препаратов, в частности с теми, которые применяются для лечения таких заболеваний, как глаукома, аллергический конъюнктивит или синдром «сухого глаза», при этом устройство просто в обращении и идеально подходит для использования целевой группой. Консерванты могут быть исключены, что предпочтительно для большого количества пациентов, которые испытывают раздражение глаз и аллергические реакции на составы с консервантами. Это положительный фактор, поскольку скорее всего он приведет к более точному соблюдению пациентами предписанного режима применения препарата. Новые устройства также предполагают определенные преимущества для производителей офтальмологических препаратов: останется в прошлом необходимость добавлять в препарат консерванты, которые потенциально могут взаимодействовать с компонентами препарата или упаковочного материала. Существующие линии наполнения можно использовать только при условии создания стерильной среды. Новое устройство может предложить инновационный подход к управлению сроком действия укоренившихся на рынке препаратов.

Для получения образцов вышеописанного устройства ОДСТ и консультаций относительно начала совместной работы по применению ОДСТ просим обращаться к нашему представителю в России:

ООО «СОЛО ТРЕЙД»

тел. +7 916 179 0210, i.petrovich.st@gmail.com, контактное лицо – Петрович Игорь Леонидович