

Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических лекарственных средств: будущее без консервантов?

**Дегенхард Марк
и Маттиас Биркхофф,**
компания Aptar Pharma,
подразделение продуктов
для здоровья,
Германия

1. Введение

Первые помпы для назальных спреев, пришедшие на смену капельным дозаторам и пипеткам, были разработаны 50 лет назад. Сейчас их широко используют для увлажнения слизистой оболочки носовой полости солевыми растворами (с точки зрения регулятора и в соответствии с директивами ЕС такие помпы относятся к изделиям медицинского назначения), для назальных препаратов местного действия (например, деконгестантов или стероидов) или для неинвазивного введения веществ, которые должны попасть в системный кровоток (средства против мигрени, гормональные препараты). При таких хронических заболеваниях, как аллергический ринит, устройства для многократного дозирования являются очень экономичными, удобными и обеспечивают безопасность и точность дозы в соответствии с требованиями регуляторных инстанций. В настоящее время в большинстве лекарств, применяемых назально, содержатся консерванты, которые обеспечивают длительный срок годности и надлежащую микробиологическую стабильность в процессе применения.

Офтальмологические лекарственные средства также прошли сходный путь развития: от простых капельниц до более сложных устройств. Для их введения, особенно при хронических заболеваниях, до сих пор широко применяются мягкие бутылочки без функциональной возможности измерения дозы. Искусственные слезы в бутылочке многократного использования обычно применяют для устранения симптомов сухости глаз и

расценивают как изделие медицинского назначения, поскольку принцип действия данного средства сугубо физический. Среди используемых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) наиболее эффективными в области офтальмологии являются препараты для лечения глаукомы (например, бета-антагонисты и аналоги простагландинов) и антигистаминные средства, используемые в терапии аллергического конъюнктивита.

Читатель может удивиться, почему помпы для назального спрея и многодозовые офтальмологические капельные дозаторы рассматриваются в одном разделе. Ответ на этот вопрос заключается в том, что эти две категории устройств созданы по одному принципу, который предполагает использование пластиковой либо стеклянной бутылочки, соединенной с помпой или капельницей, которая выдает и доставляет в область применения более или менее точно измеренную дозу лекарства. Кроме того, она еще служит и крышкой для бутылочки. Таким образом, помпы или капельницы выполняют две общие функции:

- закупорка емкости и защита содержимого в процессе хранения и транспортировки;
- доставка в область применения измеренной дозы жидкости.

В процессе разработки очень важно достичь надежности доставки определенной дозы лекарства и при этом избежать негативного воздействия на лекарство самого устройства.

2. Интраназальный способ введения

Интраназальный способ введения имеет длительную историю. Около 3 тыс. лет назад данный способ введения высушенных струев в Индии использовался для вакцинации против оспы. Впоследствии и до сих пор его применяют в целях введения психотропных препаратов как в медицинских, так и в развлекательных целях. Оставляя историю этих терапевтических методов позади, на сегодняшний день лечение аллергического ринита с использованием назальных антигистаминных препаратов (азеластин, левокабастин, олопатадин) или глюкокортикоидов (например, будесонид, флутиказон или циклесонид) хорошо себя зареко-

Таблица 1. Определенные классы лекарственных средств для интраназального введения

Класс лекарственных средств	Преимущества
Назальные деконгестанты – оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин, тетризолин	Только местное действие, низкая системная абсорбция для минимизации побочных эффектов (головная боль и головокружение)
Интраназальные стероиды – беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон, циклесонид	Только местное действие, низкая системная абсорбция для минимизации побочных эффектов (подавление секреции кортизола)
Антигистаминные препараты – азеластин, левокабастин, олопатадин	Только местное действие, низкая системная абсорбция для минимизации побочных эффектов (седативный эффект)
Триптаны – суматриптан, золмитриптан	Быстрое начало действия, высокая системная абсорбция для купирования приступа мигрени
Анальгетики – фентанил, кеторолак, кетамин	Быстрое начало действия. Следует избегать высоких пиковых концентраций в плазме крови

мендовало. Для этих показаний лекарственные средства должны действовать быстро и локально, тогда как системная абсорбция должна быть сокращена до минимума во избежание развития системных побочных эффектов, которые связаны с приемом пероральных средств с сопоставимыми АФИ. Поскольку аллергический ринит является хроническим заболеванием, то в его лечении рекомендовано использовать только многодозовые диспенсеры.

Однако потенциал интраназального введения лекарств гораздо выше. Слизистая оболочка носовой полости может быть использована для неинвазивного системного введения. Площадь слизистой оболочки носовой полости человека составляет около 150 см² и хорошо снабжена кровеносными сосудами, что обеспечивает быструю абсорбцию большинства лекарств и создает их высокую концентрацию в крови. Благодаря такому способу введения избегают эффекта первого прохождения через печень, который возникает при пероральном приеме препарата. Интраназальный способ, минуя желудок, позволяет вводить даже пептидные гормоны. Такие препараты, как кальцитонин и десмопресин, уже много лет представлены на рынке, а инсулин и глюкагон для интраназального введения проходят клинические испытания (Leary et al., 2008).

Интраназальное введение считается неинвазивным путем введения, который легко использовать самому пациенту или тем, кто осуществляет за ним уход. При этом способе низка вероятность травматизма или передачи инфекции (гепатит В, ВИЧ). Это особенно важно, если есть необходимость быстро принять обезболивающее средство, а возможности пациента сделать инъекцию ограничены. Интраназальный способ предпочтительно использовать в случае применения таких препаратов, как триптан (для лечения мигрени), фентанил (для купирования приступа боли) и ондансетрон (для уменьшения выраженности тошноты). Для этих показаний существуют как монодозовые, так и многодозовые устройства с измерительным или блокировочным механизмами для снижения риска неумышленной передозировки или использования препарата не по назначению.

Таблица 2. Биодоступность при интраназальном введении некоторых лекарственных средств (уже имеющих на рынке или находящихся на завершающих стадиях разработки)

АФИ	Показание к применению	Биодоступность, %
Азеластин	Местное противоаллергическое средство	40
Будесонид	Местный глюкокортикоид	34
Фентанил	Опиатный анальгетик	80 – 90
Суматриптан	Средство против мигрени	16
Кальцитонин	Минерализация костной ткани, полипептид, содержащий 32 аминокислоты	≈ 3
Десмопресин	Антидиуретическое и антигемофилическое средство, циклический нонапептид	10 – 20
Инсулин	Противодиабетическое средство (пептидный гормон, содержащий 51 аминокислоту)	12 – 15

Ведется противоречивая дискуссия относительно интраназальной доставки лекарства прямо в головной мозг. Это даст возможность целенаправленного лечения таких заболеваний центральной нервной системы, как, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия. К сожалению, в имеющейся литературе отсутствуют определенные выводы; необходимо проведение дополнительных исследований (Wen, 2011).

Для успешной разработки назального спрея важно понимать основные принципы работы такого устройства и осознавать «подводные камни», которых следует избегать. Конечно, препарат в форме назального спрея не должен иметь неприятных запахов и вызывать раздражение, и даже долговременное его применение не должно отрицательно воздействовать на слизистую оболочку носовой полости (например, изъязвление, потеря обоняния). Также не должно быть риска в отношении безопасности пациента, если порция данного спрея непреднамеренно попадет в глаза.

Большинство помп при каждом нажатии распыляют объем от 50 до 140 мкл. Для взрослого человека оптимальный объем впрыска в каждую ноздрю составляет 100 мкл. Если ввести большее количество лекарства, то часть его вытечет сразу обратно или попадет в гортань и впоследствии будет проглочена. Таким образом, ожидаемая доза лекарственного средства должна содержаться в объеме приблизительно 100 – 200 мкл из расчета на обе

ноздри. Обычная помпа назального спрея обеспечит попадание большей части дозы лекарственного средства в переднюю часть носовой полости. Силы поверхностного натяжения между капельками распыленного вещества и слизистой оболочкой будут способствовать его быстрому распространению. В дальнейшем механизм мукоцилиарного клиренса обусловит распространение слоя жидкости в пределах носовой полости. Поскольку слизистая оболочка носовой полости постоянно обновляется по направлению к глотке, время нахождения лекарства в носовой полости зависит от того, насколько быстро оно растворяется в слизи и проникает в слизистую оболочку (Suman et al., 2002).

Несмотря на то, что регуляторные органы требуют множества данных для описания устройства назального спрея, для эффективного нанесения лекарственного средства на слизистую оболочку носа критически важными факторами являются угол распыления и угол направления (по отношению к носовому проходу), в то время как другие параметры, включая размеры частиц, оказывают относительно небольшое влияние (Foo et al., 2007). Эти параметры более подробно будут рассмотрены ниже.

3. Существующие технологии и требования

3.1. Первый шаг на пути к определению оптимальной помпы для спрея

Разработка подходящей рецептуры с одним или более действующим

веществом является длительным и сложным процессом. Очень редко рецептура препарата представляет собой простой водный раствор. Часто необходимо добавлять вспомогательные вещества, например, для повышения растворимости и стабильности раствора, в целях улучшения вязкости или предотвращения микробиологической контаминации. Когда готова окончательная рецептура, на следующем этапе нужно убедиться, что ингредиенты не влияют на функционирование и целостность укупорочной системы контейнера (УСК; Container Closure System – CCS). В руководстве ICH отмечено, что необходимо рассмотреть соответствие выбранной УСК для хранения, транспортировки и использования данного лекарственного средства. Следует учитывать, например, выбор материала, степень защиты от влаги и света, совместимость материала конструкции с лекарством (включая сорбцию материалом контейнера и десорбцию), безопасность материала контейнера и такие эксплуатационные характеристики, как надежная воспроизводимость доставки лекарства при помощи данного устройства, если устройство и лекарство представляют собой единый продукт (Руководство ICH, 2005). Мы бы хотели более подробно рассмотреть две темы – совместимость и эксплуатационные характеристики.

Для понимания возможных проблем целесообразно детальнее изучить устройство помпы для назального спрея.

Производитель наполняет лекарство в многдозовый контейнер из стекла или различных полимерных материалов, которые закрывают помпой для спрея. В конструкцию помпы также входит трубочка, по которой лекарство подается из контейнера в механизм распыления. Помпа может быть закреплена на контейнере при помощи резьбы, обжимного соединения или защелки. После закрепления помпы на контейнере все устройство должно быть непроницаемо и в процессе последующего использования не должно давать течь. Во время транспортировки и хранения рецептура контактирует только с контейнером, внешней поверхностью погруженной трубочки, уплотнителем между помпой и контейнером и некоторыми наружными частями помпы. Важно осознавать, что на этом этапе препарат обычно не контактирует ни с внутренними частями помпы, ни с механизмом пускателя. Таким образом, наибольшую поверхность контакта имеет контейнер, но в случае нарушения стабильности препарата (например, сорбция компонентов рецептуры контейнером и десорбция контейнером) необходимо учитывать свойства материала уплотнителя.

Перед началом использования спрей-системы помпу следует привести в рабочее состояние. Обычно это делает пациент перед первым применением устройства. Изначально требуется провести несколько нажатий, чтобы удалить воздух из подающей трубочки и помпы, и подать

лекарство в систему в необходимом количестве. Назальные спреи работают по принципу поршневого насоса. Когда помпу приводят в действие, поршень движется вниз по дозирующей камере. Клапанный механизм на дне дозирующей камеры препятствует движению жидкости обратно в трубочку подачи лекарства. Таким образом, движение поршня вниз создает давление в дозировочной камере и удаляет воздух (первоначально там находившийся) или жидкость наружу через исполнительный механизм, что и обуславливает распыление. После устранения нажимного давления пружина возвращает поршень в исходное состояние. Это создает вакуум в дозирующей камере, который затягивает жидкость из контейнера. При этом шаровой клапан приподнимается из гнезда над трубочкой подачи на дне дозирующей камеры. Следует учитывать, что следующая доза лекарства может при нормальном использовании контактировать с материалами механизма на протяжении нескольких часов или даже дней, если спрей используют не регулярно.

Согласно рекомендациям, на ранних стадиях процесса разработки нужно провести оценку надлежащей работы устройства и совместимости всех его частей, контактирующих с лекарственным средством. Для этого составные части помпы следует поместить на несколько дней в емкость с лекарственным препаратом в контролируемых условиях. Это необходимое условие, поскольку некоторые компоненты могут привести к набуханию полимерных материалов, в результате чего система может дать сбой. После определенного времени хранения части помпы проверяют на изменение цвета и сохранение критически важных размеров. Затем компоненты помпы очищают, собирают все устройство и проверяют надлежащую работу помпы. Если качество ее работы соответствует параметрам спецификации, то дальнейшие нарушения в ее работе маловероятны. После этого можно приступать к оценке эксплуатационных характеристик устройства. Благодаря этим простым мероприятиям можно заранее выявить несовместимости материалов, что гораздо лучше, чем обнаружить это на более поздних этапах разработки или даже после



Рис. 1. Составные части стандартной помпы и помпа в собранном виде. В правой части рисунка: экспозиция деталей в растворе лекарственного средства для проверки совместимости. Для наглядности показаны составные части только одной помпы

выпуска продукции на рынок, когда будут поступать жалобы от потребителей и пациентов.

3.2. Общие требования регуляторов рынка

Согласно руководствам ЕС и FDA США (Руководство FDA США для фармацевтической отрасли, 2002; Руководство EMEA, 2006) соответствующая информация должна быть приведена для характеристики каждого критического компонента УСК. Критически важными определены компоненты, которые:

- контактируют с носом, ртом пациента или с лекарством;
- влияют на общие эксплуатационные характеристики устройства;
- относятся к дополнительной защитной упаковке (Руководство FDA США для фармацевтической отрасли).

В этой главе мы не сможем детально обсудить все требования, рассмотрим лишь наиболее существенные параметры (табл. 3). В отношении большинства параметров нужно лишь знать, что для них существуют требования. Поставщик помпы предоставит эту информацию или сошлется на Drug Master File типа III в соответствии с требованиями FDA США.

3.3. Общее описание устройства и вопросы совместимости

Производитель помпы должен предоставить технические чертежи собранного устройства, а также всех его составных частей с указанием основных размеров, которые контролируются в процессе производства. Также необходимо привести подробное описание производства компонентов, процесса сборки устройства, выполнения дополнительных операций, таких как мытье и нанесение покрытия, процесса стерилизации и подробное описание мероприятий по контролю качества.

Поскольку назальные спреи и капли являются жидкими лекарственными средствами, существует высокая вероятность взаимодействия с емкостью, в которой они находятся. Поэтому к качеству материала емкости предъявляются высокие требования, например, использовать только те материалы, которые описаны в Фармакопее или в регуляторных документах для про-

Таблица 3. Основные требования в отношении помп для назальных спреев

Размеры и используемые материалы	
Размеры	Основные размеры для всех компонентов устройства и чертежи устройства с подробным описанием составных частей, этапов производства и сборки
Используемые материалы	Документация на использованные исходные материалы, добавки (например, красители, стабилизаторы), вспомогательные материалы (например, смазки), использованные при производстве, а также источники поставок материалов и контроль качества
Эксплуатационные характеристики	
Масса дозы лекарства, распыляемой спреем	Количество лекарственного вещества / масса дозы, которая распыляется при одном срабатывании устройства. ЕС: допускается отклонение массы дозы лекарства, распыляемой спреем, в пределах 15 % от заданного значения. США: допускается отклонение массы дозы лекарства, распыляемой спреем, в пределах 10 % от заданного значения. Для низких доз (<20 мкг) могут быть установлены другие критерии.
Приведение устройства в рабочее состояние	Количество нажатий, требуемых для зарядки / перезарядки помпы и получения полной дозы
Диапазон размеров распыляемых капель	Описание распределения размеров капель и подсчет числа микро-частиц (частиц диаметром < 10 мкм)
Геометрия распыления	Описание параметров размера, формы и структуры струи распыления
Сила приведения устройства в действие	Минимальная сила приведения устройства в действие для достижения требуемых характеристик распыления

дуктов питания (Руководство EMEA, 2005). Конечно, можно применять и другие материалы, но в этом случае необходимо подготовить и представить профиль экстрагируемых веществ и полный пакет документов по безопасности и токсикологическим исследованиям.

Таким образом, должны быть указаны все использованные материалы, включая мономеры, все добавки и красители, а также перечислены все поставщики исходных материалов. Для выполнения этих требований важно, чтобы при производстве таких устройств был налажен определенный процесс контроля качества и контроля за изменениями, который документирует все изменения и, по требованию, информирует об этом потребителя.

Даже при использовании в устройствах материалов высокого качества может произойти некоторое взаимодействие материалов конструкции с раствором.

Для обеспечения надлежащего функционирования помпы применяются стальные пружины и шаровые клапаны, которые могут вступать в контакт с раствором. Любые металлические компоненты, такие как ша-

ровые клапаны и пружины, потенциально могут создавать проблемы. Несмотря на то, что они сделаны из материала, устойчивого к коррозии, на его поверхности может происходить обесцвечивание лекарства в результате наличия неоднородностей или вследствие контаминации в процессе производства материалом более низкого качества. Еще один риск, обусловленный наличием металлических частей, связан с остатками смазочных материалов, которые могут загрязнить продукт.

Полиоксиметилен (polyoxymethylene – POM), материал, который широко используют для производства уплотнителей и помп, может высвобождать формальдегид в раствор лекарственного средства. Такие материалы, как полиэтилен или полипропилен, с меньшей вероятностью станут причиной проблем. Однако некоторые мономеры из них также могут выделяться в раствор. Эта проблема десорбции из материала помпы не рассмотрена должным образом, поскольку во время проведения обычных исследований на устойчивость помпы не приведены в рабочее состояние и их внутренние детали не взаимодействуют

Полимерный контейнер, выбранный для какого-либо лекарственного средства, должен соответствовать следующим требованиям:

- компоненты лекарственного средства, которые находятся в контакте с полимерным материалом, не должны в значительной мере адсорбироваться его поверхностью и мигрировать внутрь пластика или через него;
- полимерный материал не должен выделять в содержимое контейнера никаких веществ в количестве, которое влияет на эффективность или стабильность лекарственного средства либо может быть небезопасным в отношении токсичности.

с раствором лекарственного средства. При тестировании на постоянство дозы бутылочка с лекарством опустошается в течение нескольких часов. Таким образом, можно рекомендовать проведение оценки на совместимость всех компонентов устройства, которые вступают в контакт с раствором лекарства, как описано выше, на ранних стадиях процесса разработки.

3.4. Эксплуатационные характеристики

Как уже упоминалось, геометрия струи распыления и угол направления имеют наибольшее влияние на эффективность нанесения лекарственного средства на слизистую оболочку носа. Однако для назальных спреев регулятор требует указания еще некоторых параметров, кратко описанных ниже.

Нужно четко понимать, что параметры, приведенные ниже, зависят от условий эксперимента и оборудования, использованного для их определения. Следовательно, важно соблюдать хорошо контролируемые условия (например, автоматическая активация устройства с за-

данной скоростью и прилагаемым усилием) и следовать процедуре определения эксплуатационных характеристик. Из опыта можно сказать, что комбинация определенной помпы распылителя и раствора лекарства даст уникальный профиль эксплуатационных характеристик, которые трудно повторить с использованием помпы другого типа. FDA США признает это и рекомендует для генерических назальных спреев применять такие же марку и модель устройства (особенно дозирующий клапан или помпу и пусковой механизм), которые указаны на базовом продукте, для достижения эквивалентных эксплуатационных характеристик устройства при проведении лабораторных испытаний (Руководство FDA для фармацевтической отрасли, 2003).

3.4.1. Структура и геометрия струи распыления

Структуру спрея лучше всего характеризует продольное сечение струи распыления на определенном расстоянии от выходного отверстия, которое в большинстве случаев составляет 30 мм. Простую оценку

можно сделать, распыляя окрашенное вещество на лист бумаги или тонкослойную хроматографическую пластину (ТСХ). В случае использования ТСХ нужно провести ряд химических реакций для проявления рисунка, который даст более точную картину. Более сложная методика предполагает использование для измерений пучка лазерного света с помощью систем таких широко известных компаний-поставщиков, как Proveris Scientific, Malvern Instruments, Oxford Lasers или InnovaSystems. Таким образом оценивают форму поперечного сечения струи (например, круглая или эллиптическая) и определяют размеры (например, короткая и длинная ось), после чего на основании этих данных рассчитывают угол распыления.

Геометрия факела распыления включает его форму и размеры (длину, ширину, угол конуса распыления) в определенный момент времени после приведения устройства в действие, предпочтительно в течение фазы полного развития. Эти параметры тесно связаны с качеством нанесения лекарственного средства на поверхность назальной полости. Также они важны для оценки показателей функционирования помпы. Для нового лекарственного средства рекомендуется протестировать целый набор помп, поскольку на геометрию струи распыления влияют различные факторы (например, размеры и форма отверстия распыления, конструкция помпы, размеры дозирующей камеры). Следует учитывать, что эти параметры чувствительны к изменениям как

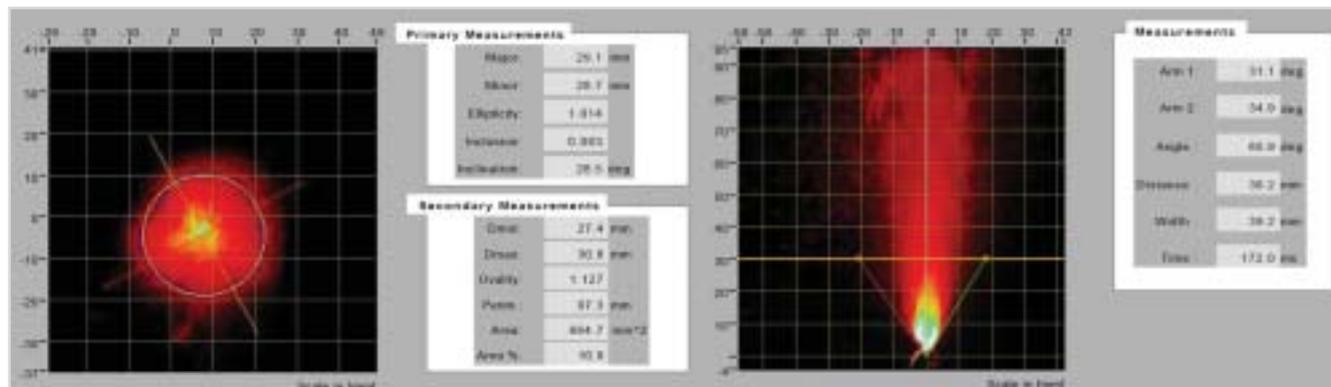


Рис. 2. Определение структуры струи распыления (слева), геометрии факела распыления (справа) и вычисление параметров спрея с использованием лазерной системы (оборудование компании Proveris Scientific SprayVIEW®, анализ проведен с использованием программного обеспечения компании Proveris Scientific Viota software)

размеров внутренней конструкции помпы, так и рецептуры лекарственного средства. На основании этого структуру факела распыления спрея часто используют для проведения контроля качества.

3.4.2. Распределение частиц по размерам

Нос является очень эффективным фильтром. Большинство частиц и капель улавливаются в пределах назальной полости. Только частицы диаметром менее 10 мкм (так называемые мелкие частицы) могут через нос достичь нижних отделов дыхательных путей (Stuart, 1984). Большинство помп для спреев производят аэрозоль со средним размером частиц в диапазоне 20 – 100 мкм, который определяют как аэрозоль мелких частиц, хорошо осаждающийся в назальной полости. В течение фазы формирования и рассеивания могут образоваться значительно более крупные капли (> 300 мкм). Распределение капель по размерам оценивают при помощи метода лазерной дифракции, результаты которого обычно фиксируют как размеры в микронах для частиц, которые составляют до 10, 50 либо 90 % объема (Dv) или массы (Dm) (например, Dv10, Dv50, Dv90) и процентное содержание капелек с размерами менее 10 мкм. И несмотря на то, что широкий спектр частиц действительно осаждаются в носу, регуляторные органы требуют их подробного описания, поскольку это чувствительный параметр для определения отклонений в качестве помпы или рецептуры лекарственного средства.

3.4.3. Сила активации

Помпа для назального спрея обычно активируется быстрым движением большого, указательного или среднего пальца руки (рис. 3). Недавно также появились помпы, приводимые в движение надавливанием сбоку. При срабатывании помпа должна выдать всю дозу мелкодисперсного аэрозоля за доли секунды. Сила активации должна быть в пределах 30 – 80 Н (\approx 3 – 8 кг силы). Как правило, более вязкое вещество нуждается в большем усилии для срабатывания помпы. При этом от устройства исходит большое сопротивление. Геометрия дозирующей камеры, устройство клапана,



Рис. 3. Обычная помпа назального спрея (слева): эта помпа срабатывает при нажатии на исполнительный механизм при продольном движении в направлении бутылочки. Справа – помпа назального спрея (Latitude®), разработанная для активации нажатием большого пальца сбоку, что является предпочтительным для некоторых пациентов

внутреннее трение, усилия пружины, размеры камеры завихрения – все это оказывает значительное влияние на требуемую силу активации. Некоторые механизмы в определенной степени могут быть адаптированы производителем к требованиям определенных рецептур. Кроме того, для нового лекарства всегда рекомендуется протестировать несколько типов помп, чтобы выбрать наиболее подходящий, в том числе и для соответствия требованиям целевой группы потребителей (дети, люди старшего возраста).

3.4.4. Масса распыляемой порции и доставляемая доза

Методики определения распыляемой порции или доставляемой дозы лекарства и соответствующие критерии приемлемости достаточно описаны в соответствующих руководствах. Необходимо отметить, что между руководствами ЕС и США существуют некоторые различия, которые необходимо учитывать в процессе разработки устройства.

Объем дозирующей камеры определяют как дозу, доставляемую помпой при срабатывании. Это подходит для воды или солевого раствора при соблюдении соответствующих параметров активации (усилие, ударное ускорение). В зависимости от поверхностного натяжения и вяз-

кости продукта в дозирующую камеру может попадать воздух, что влияет на срабатывание механизма и на точность дозы. Сходные проблемы могут возникнуть, когда пузырьки воздуха попадают в трубочку для заборки лекарства. Недостаточное прилагаемое усилие активации также может привести к частичному забору дозы. Для устранения данной проблемы были разработаны так называемые независимые от пользователя помпы, однако они пока не получили широкого применения в отрасли.

Читайте продолжение в следующем номере.

Aptar
pharma

Контактная информация:

Петрович Игорь Леонидович
Тел./факс: +7 (495) 393-35-47;
+7 (495) 390-46-08;
тел. моб.: +7 (916) 179-02-10
i.petrovich.st@gmail.com

Данил Елагин
Региональный менеджер Aptar Pharma по странам СНГ и Балтии
Россия, г. Москва, ул. Тверская 16.
Тел.: +7 (495) 737-65-97,
факс: +7 (495) 737-65-88,
моб. тел.: +7 (910) 423-91-54.
daniil.elagin@aptar.com

