

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

(Окончание, начало в № 4 (45), сентябрь 2014 г., стр. 74 – 79)

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

4. Контейнеры

Контейнеры или бутылочки являются неотъемлемой частью диспенсерного устройства и также влияют на общий внешний вид конечного продукта. Для придания отличительных признаков продукту по отношению к аналогам конкурентов возможно использование специальных форм для контейнеров. Контейнеры из стекла более инертны и будут хорошей защитой для лекарства даже при длительном хранении. В некоторых случаях стекло влияет на стабильность препарата (изменение pH, вымывание металлов). Конечно, это зависит от качества стекла, которое характеризуется его гидролитическим классом (обычно для фармацевтической продукции используется стекло I – III гидролитического класса). К недостаткам стеклянных контейнеров можно отнести большую массу и более высокий риск разрушения в случае падения.

Для назальных спреев иногда используют контейнеры, сделанные из полимерных материалов (например, полиэтилена, полипропилена, полиэтилентерефталата). Однако офтальмологические капли обязательно должны быть в полимерных контейнерах, поскольку для закапывания необходимо сдавливание контейнера. Производители помп, скорее всего, не будут заниматься сами выпуском контейнеров, поскольку для этого используется совершенно иная технология. Компоненты

помп для спреев или офтальмологических капельниц эксклюзивно изготавливаются методом инъекционного литья, что обеспечивает высокую степень точности. Производители полимерных контейнеров используют процесс, называемый «формирование выдуванием» (blow-molding), общий принцип которого заключается в изготовлении полой заготовки с последующим выдуванием ее до окончательных размеров. Общим недостатком всех контейнеров, сделанных из полимерных материалов, является потеря массы содержимого вследствие испарения вещества. Полимерные контейнеры не являются идеальным барьером для предотвращения испарения газа или влаги. С этой проблемой можно попытаться справиться, используя более дорогие ламинированные материалы. Необходимо также учитывать другой потенциальный риск: чернила и клеящие материалы этикеток через стенку контейнера могут проникать в раствор препарата.

Для всех видов контейнеров крайне важна простая механика: горлышко контейнера должно точно соответствовать размерам дозирующего устройства. Это необходимо проверять при проведении контроля размеров, поскольку отклонения от заданных значений могут привести к протеканию или к разрушению корпуса емкости в ходе окончательной сборки. Во избежание проблем настоятельно рекомендуется проведение консультаций с поставщиком дозирующего устройства, поскольку эти компании имеют опыт управления процессом согласования критических размеров. Поставщик дозирующего устройства должен порекомендовать перечень подходящих контейнеров от поставщиков, обеспечивающих надежное качество. В случае со-

трудничества с новым поставщиком контейнеров, а также перед переходом на другой тип контейнера следует заранее проверить их совместимость с дозирующим устройством.

5. Использование консервантов в многодозовых устройствах

Многодозовые диспенсеры широко используются для жидких назальных, офтальмологических и дерматологических лекарственных средств, поскольку такие устройства удобны и экономически выгодны. Для предотвращения деградации компонентов лекарственного средства, а также во избежание размножения потенциально опасных микроорганизмов содержимое емкости диспенсера должно оставаться стерильным как при хранении, так и при его использовании пациентом или потребителем. Это требование в большинстве случаев выполняется за счет тщательного контроля процессов производства и фасовки, а также посредством добавления в препарат соответствующего консерванта или сочетания нескольких консервантов. Бензалкония хлорид, несомненно, является наиболее широко используемым консервантом, однако в препаратах местного действия применяются тимеросал, хлоргексидин, хлорбутанол и фенилэтанол, а также парабены (Freeman и Kahook, 2009).

С использованием этих консервантов связаны две проблемы общего характера. Одна из них, имеющая первостепенное значение для производителя, – это выбор материалов. Традиционные стеклянные емкости не взаимодействуют с консервантами. Однако все большее распространение пластиковых контейнеров и диспенсерных устройств приводит к возникновению таких

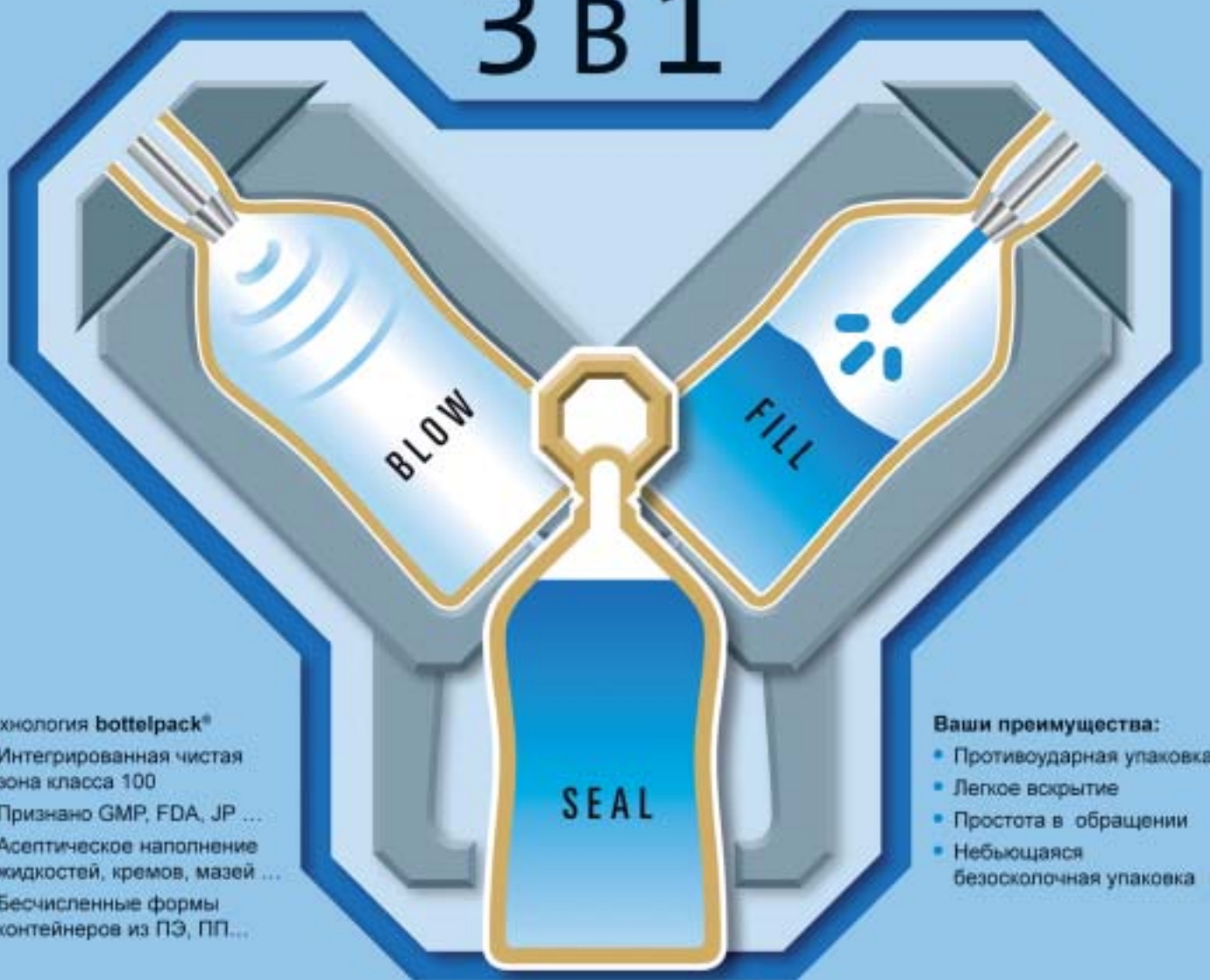
bottelpack®

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДУВА-НАПОЛНЕНИЯ-ЗАПАЙКИ

50
YEARS OF PASSION
IN BLOW-FILL-SEAL
bottelpack®

Передовое асептическое наполнение за
один операционный цикл
Надежно – Просто – Экономично

3 в 1



Технология **bottelpack®**

- Интегрированная чистая зона класса 100
- Признано GMP, FDA, JP ...
- Асептическое наполнение жидкостей, кремов, мазей ...
- Бесчисленные формы контейнеров из ПЭ, ПП...

Ваши преимущества:

- Противоударная упаковка
- Легкое вскрытие
- Простота в обращении
- Небьющаяся бесколочная упаковка



rommelag®

www.rommelag.com

rommelag ag

P.O. Box - CH-5033 Bads, Switzerland
Phone: +41 62 834 55 55 - Fax: +41 62 834 55 00
E-mail: mail@rommelag.ch

До встречи на выставке «ФармТек» в Москве
25–28 ноября 2014 г., павильон 75А, стенд А412

pharmtech

See us at PharmTech Moscow,
November 25-28, Pavilion 75A, Stand A412

Представительство в России:

I.E.S. International B. V.
Namonovsky pos, 4, off. to 2, 123001 Moscow
Phone: +7 495 694 12 22 - Fax: +7 495 694 42 51
E-mail: info@iesi.ru

Frankfurt am Main · 15 – 19 June 2015

ACHEMA 2015

- World Forum and Leading Show for the Process Industries
- 3,800 Exhibitors from 50 Countries
- 170,000 Attendees from 100 Countries

Be informed.
Be inspired.
Be there.

www.achema.de

проблем, как проникновение консервантов в материал контейнера или взаимодействие консервантов с полимерными материалами, использованными для изготовления контейнеров. Резина также вступает во взаимодействие с консервантами, однако ее по-прежнему используют для изготовления пробок. В таком случае пробки необходимо предварительно обработать консервантами для минимизации их последующего поглощения в процессе хранения.

Для пациентов и потребителей большое значение имеет частота проявления местных побочных эффектов, связанная с консервантами. По этому вопросу ведется дискуссия, а опубликованные результаты доклинических и клинических испытаний не всегда согласуются. Очевидно, что кратковременное использование препаратов, содержащих консерванты в низких концентрациях, должно хорошо переноситься. Однако при длительном применении наличие консервантов может привести к возникновению серьезных воспалительных явлений, которые могут проявиться в виде химического раздражения, гиперактивности, а также истинной аллергии (Hong и Bilory, 2009). В 2003 г. немецкие

регуляторные органы (Федеральный институт по лекарственным препаратам и медицинской продукции Германии – BfArM) рассмотрели проблемы использования бензалкония хлорида в назальных спреях (уведомление BfArM, 2003). Это дало толчок развитию бесконсервантных систем для данного способа введения препаратов. Только недавно европейские регуляторные органы приняли меры, способствующие внедрению бесконсервантных многодозовых диспенсеров также и для офтальмологических препаратов (публичное заявление EMEA, 2009).

Использование систем, позволяющих производить многодозовые средства без консервантов, дает возможность решить некоторые проблемы, с которыми сталкиваются производители лекарственных препаратов (например, проблема совместимости), а также предлагает значительные выгоды пациентам, нуждающимся в длительном лечении. Эта технология становится широко известной как бесконсервантные многодозовые (БКМД; preservative free multi dose – PFMD) устройства.

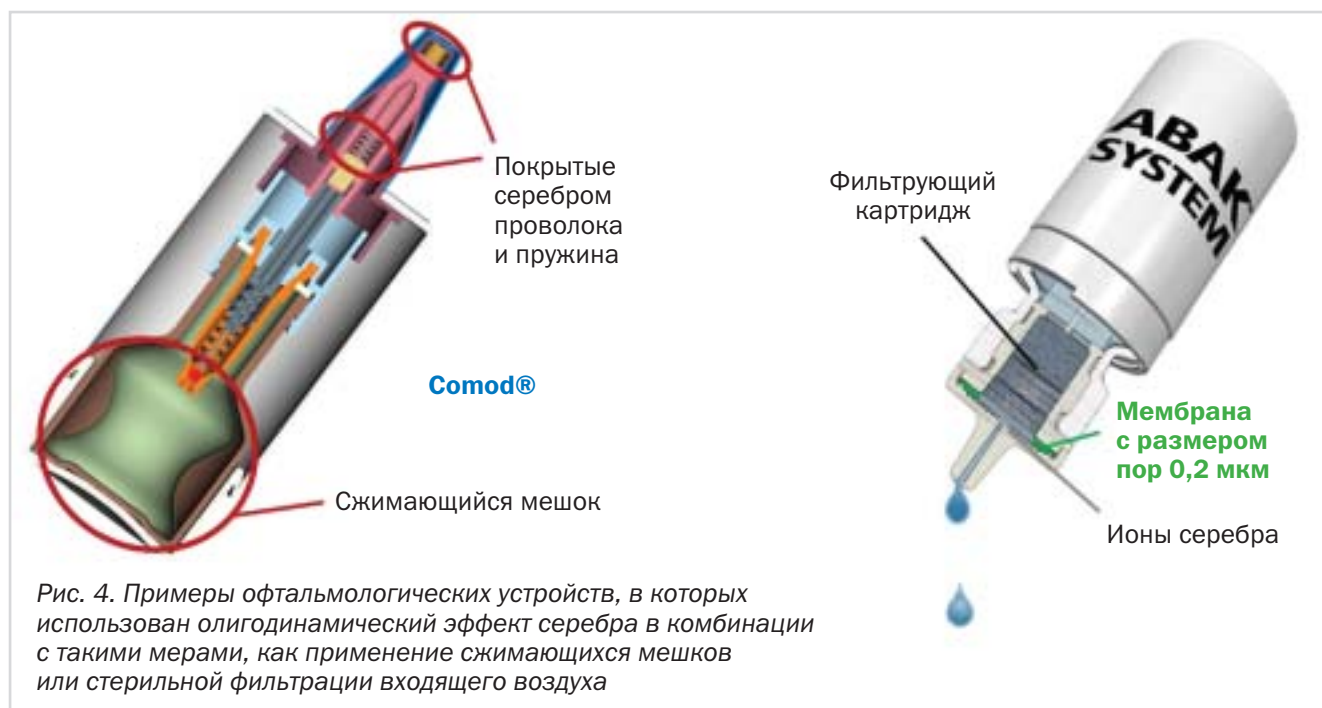
При многодозовом использовании препарата с консервантами или без них существуют три

пути попадания микроорганизмов в систему:

- через дозирующее отверстие, и
- с входящим воздухом, который замещает распыляемую из контейнера жидкость, или
- вследствие недостаточной стыковки контейнера с диспенсером.

В препаратах, содержащих консервант и распыляемых с помощью стандартных систем, добавляемый консервант контролирует рост микроорганизмов. Поэтому в данном случае нет необходимости в принятии дополнительных мер по предотвращению микробиологической контаминации через отверстие или входящий воздух. Если же препарат не содержит консервантов, то устройство должно быть способно предотвратить попадание микроорганизмов в систему.

На сегодня существует ряд технических решений данной проблемы (микробиологической контаминации). Наивысший риск контаминации, очевидно, возникает в области отверстия, поскольку именно эта область может контактировать с кожей и слизистой оболочкой, а также инфицированными биологическими жидкостями. В некоторых системах, существующих на рын-



ке, используются олигодинамические свойства серебряной проволоки в наконечнике, а также покрытых серебром пружины и шарика (Groß, 2000). Эти компоненты высвобождают в раствор ионы серебра, причем данный процесс имеет временную зависимость. В таких системах подавление роста микроорганизмов происходит в течение длительных промежутков времени между приемом препарата, даже если отверстие дозирующего устройства погружено в бактериально загрязненную жидкость (Bagel и Wiedemann, 2004). Антибактериальные свойства ионов серебра широко используются даже для перевязки ран – данный способ обеззараживания безопасен и не дает побочных эффектов. При этом необходимо, конечно, учитывать одно серьезное ограничение: ионы серебра могут взаимодействовать с лекарственным препаратом (например, ионами хлора) и образовывать микропреципитаты. Этот эффект может остаться незамеченным, поскольку он проявляется в основном в течение 6 – 12 ч после использования диспенсера. Такой режим применения диспенсера часто не тестируют в период его разработки.

Поэтому в самых последних моделях безконсервантных систем использован исключительно механический подход для минимизации взаимодействия компонентов устройства с лекарственным средством. Одно из технических решений, направленное на предотвращение контаминации через отверстие, называется технологией «герметизации отверстия» («tip-seal»), применяемой как в помпах для назальных спреев, так и в офтальмологических капельницах. Пружинный клапан расположен непосредственно под дозирующим отверстием дозатора, что не позволяет микроорганизмам мигрировать с поверхности или из контактирующих с устройством жидкостей в систему. Таким образом, отверстие «герметизировано» в условиях, когда помпа не используется. Заслонка держит систему закрытой, пока к ней не будет приложено определенное

давление при нажатии пускового механизма системы (для назальных спреев давление должно быть выше 3 бар). Затем система открывается и препарат подается через отверстие под давлением, более высоким, чем необходимо для открытия клапана. Когда в конце периода срабатывания давление снижается, заслонка осуществляет обратное движение и немедленно закрывает отверстие. Благодаря этому исключается возможность обратного потока потенциально контаминированного лекарства или иной жидкости. В зависимости от вида насосной системы поток раствора препарата может даже не соприкасаться с металлом. Это значит, что пружина, необходимая для работы устройства, не вступает в контакт с препаратом. Для предотвращения попадания загрязнения в лекарственное средство из потока входящего воздуха применяются различные технологии. Самой простой из них является стерильная фильтрация входящего воздуха с использованием отдельных фильтров или прокладок из фильтров. Для препаратов, чувствительных к кислороду, применяют так называемые сжимающиеся мешки или системы с пониженным давлением.

Препарат наполняют в специальный мешок, непроницаемый для микробиологического загрязнения, который для дополнительной защиты помещают в контейнер. При распылении препарата мешок сжимается и не дает содержимому контактировать с внешним воздухом. Некоторые насосы сконструированы таким образом, что вся система является воздухо-непроницаемой, а в процессе использования в контейнере образуется вакуум (вплоть до –300 бар). Такие системы даже можно продувать инертными газами для снижения содержания кислорода в свободном пространстве контейнера.

Данные подходы, позволяющие избежать использования консервантов, кажутся сложными, однако это хорошо разработанные и признанные технологии. Для методик краткосрочного лечения в качестве альтернативы можно применять одноразовые контейнеры без консервантов. Такие контейнеры чаще всего представлены емкостями, изготовленными по технологии «выдувание – наполнение – запечатывание» (Blow – Fill – Seal; BFS). Недостатки одноразовых контейнеров связаны с довольно сложной технологией их наполнения,

Таблица 4. Меры / технические решения для многодозовых устройств без применения консервантов

Предотвращение контаминации через отверстие	
Олигодинамические компоненты в активаторе или внутри насоса	Отверстие открыто, однако ионы серебра высвобождаются в раствор препарата и уничтожают микроорганизмы. При этом ионы серебра могут взаимодействовать с лекарственным средством
Технология «герметизации отверстия»	Механическая барьерная система для предотвращения бактериальной контаминации
Предотвращение контаминации через входящий воздух	
Стерильный фильтр, встроенный в систему доставки	В системах со сбалансированным давлением внешний воздух подается через стерильные фильтры с размерами пор менее 0,2 мкм. Мембраны фильтра обычно обладают гидрофобными свойствами, что предотвращает протекание жидкости из контейнера через систему забора воздуха
Сжимающийся контейнер, содержащий лекарственное вещество	Лучше всего подходит для препаратов, чувствительных к кислороду, поскольку воздух окружающей среды не контактирует с лекарственным веществом. Эта технология также позволяет распылять лекарство под разными углами
Замкнутая система контейнер / насос	Герметичная компоновка контейнера и насоса предотвращает поступление внешнего воздуха в контейнер. При этом достигается вакуум до –300 мбар

необходимостью наполнения с избытком, а также с расходом материала на упаковку дозы. Поэтому все большее число пациентов, испытавших неудобства при использовании лекарственных средств, которые содержат консерванты, определенно оценят любую попытку создания надежных многодозовых систем без консервантов.

5.1. Офтальмологические устройства без использования консервантов

Старение населения обуславливает все большую потребность в лечении хронических заболеваний, таких как синдром «сухого глаза» или глаукома (отчет ВОЗ, 2009). В данных случаях актуальны многодозовые устройства без консервантов. Постоянное использование препаратов, содержащих консерванты, не все пациенты хорошо переносят. Именно поэтому организация ЕМА способствует разработке многодозовых устройств, в которых отсутствуют консерванты (заявление ЕМЕА, 2009). Это сложная задача, и для производителей она несет некоторые риски. Стандарты качества для офтальмологических препаратов очень высоки. Это сделано для того, чтобы ни один пациент или потребитель не «рисковал своими глазами». Регуляторные органы требуют соблюдения требований в отношении стерильности лекарств, отсутствия частиц и микробиологической стабильности препаратов. Обычно выявление роста микрофлоры в одном из образцов продукции приводит к отбраковке всей партии, что наносит значительный ущерб производителю.

Производство и наполнение офтальмологических препаратов является сложным высокотехнологическим процессом. Поэтому производители лекарственных средств неохотно идут на изменение устоявшихся процессов или на существенные инвестиции в новые технологии наполнения, что, очевидно, потребует дальнейшей квалификации процесса.

Учитывая эти трудности, на рынке офтальмологических лекарственных средств имеется очень ограниченное число мно-



Рис. 5. Слева: визуализированное изображение офтальмологического дозатора нажимного типа (Ophthalmic Squeeze Dispenser – OSD), где заслонка в отверстии дозатора и система фильтрации входящего воздуха окрашены в голубой цвет. Справа: система после наполнения, а также со снятым защитным колпачком

годозовых устройств. В большинстве из них использованы олигодинамические свойства ионов серебра.

Пациенты и потребители стремятся получить удобную многодозовую систему, в которой не содержатся консерванты. В одинаковой степени это относится к таким «простым» лекарствам, как искусственные слезы, и к более сложным препаратам, например простагландинам, или к средствам для лечения таких серьезных заболеваний, как глаукома.

Примером успешного подхода может быть офтальмологический дозатор нажимного типа (OSD), в котором использована технология механической «герметизации отверстия» совместно с системой стерильной фильтрации входящего воздуха, которая известна из технологии насосов для бесконсервантных назальных спреев. Дозатор OSD-типа приводится в действие простым сжатием бутылочки из полиэтилена низкой плотности (low density polyethylene – LDPE), в результате чего подается капля лекарства объемом около 35 мкл. Устройство может быть легко настроено в определенном диапазоне вязкости, чтобы сила сжатия оставалась в разумных

пределах и лекарство подавалось равными порциями. Не только сама капельница, но и контейнер являются достаточно сложными устройствами. Толщина стенки контейнера определяется в результате компромисса между минимизацией потери влаги путем испарения через стенки и обеспечением приемлемой силы сжатия, необходимого для срабатывания устройства. Конечно, соединение контейнера и капельницы должно хорошо стыковаться для предотвращения контаминации этим путем. Поскольку некоторые офтальмологические препараты не сочетаются с металлом, дозаторы OSD-типа предлагают возможность подачи жидкости без контакта с металлом.

6. Тесты на целостность устройства и его устойчивость к микробной контаминации

Для успешного выхода на рынок с бесконсервантным многодозовым устройством необходимо убедительно продемонстрировать потребителям и регуляторному органу его устойчивость к микробиологической контаминации. И хотя имеются руководства для многодозовых устройств с использованием консервантов и

для одноразовых контейнеров без консервантов, нет руководства по тестированию на устойчивость к микробной контаминации многодозовых устройств, в которых не содержатся консерванты. Поэтому производители должны создать свою убедительную методику такого тестирования. Хорошо известна процедура, называемая тестом Видемана (Wiedemann test), которая была создана для описания системы ЗК / Comod (Bagel и Wiedemann, 2004). Для назальных спреев данный тест направлен на определение микробиологической нагрузки каждой следующей дозы лекарства перед распылением. В соответствии с разработанной методикой в раствор препарата высвобождается требуемое количество ионов серебра. Для контроля принят кри-

терий менее 100 КОЕ на 1 мл доставляемой дозы (согласно Фармакопее ЕС) при отсутствии контаминации содержимого контейнера. Подобные тесты были разработаны с использованием очень подвижного микроорганизма *Pseudomonas aeruginosa* для проверки заслонки дозирующего отверстия и небольшие устойчивые споры *Bacillus subtilis* для анализа целостности упаковки в целом. Такие тесты могут быть использованы для характеристики бесконсервантных многодозовых устройств для назальных спреев (Vommer et al., 2004), а также для офтальмологических устройств (Marx et al., 2010). Чаще всего для проведения квалификационных тестов устройства заполняют питательной средой, что создает оптимальные условия

для роста микроорганизмов при наличии какой-либо микробной контаминации. Образец, который будет препятствовать росту микроорганизмов в большей мере, и будет обеспечивать большую защиту.

7. Резюме

Безопасный и простой назальный путь введения лекарств может быть использован для широкого спектра показаний. При этом следует учитывать, что разработка препарата для назального введения и выбор соответствующего устройства являются сложными процессами. В процессе выбора системы доставки лекарства и определения соответствующих технических условий сотрудничество с опытным производителем помп для спреев и со специализированными

Квалификационное тестирование устройства на герметичность заслонки отверстия (Tip Seal Integrity Test – TSIT)



Заполнение контейнера стерильной пептонной водой, установка стерилизованной капельницы и проверка микробиологического состояния



Проведение инкубации после последнего испытания в течение 3 дней при температуре 36 °С. Проверка микробиологического загрязнения содержимого бутылочки. Прозрачная среда означает отсутствие доступа бактерий

Микробиологический статус доставляемых доз

Анализ капли доставляемого лекарства на наличие микроорганизмов выполняется:

- до проведения испытания,
- через 4 ч после первой микробиологической нагрузки (в течение 1-го дня),
- на 3-й день после микробиологической нагрузки, а также на 8-й день

Подготовка питательной среды, содержащей 10^7 КОЕ *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027). Ежедневное двукратное приведение в действие капельницы с погружением герметичной заслонки отверстия в течение 5 дней; в промежутках – инкубация при температуре 36 °С



Прозрачная среда



Рис. 6. Микробиологический тест для проверки герметичности заслонки отверстия и загрязненности дозы лекарства, доставляемой при помощи бесконсервантной офтальмологической капельницы

лабораториями в целях проведения тестирования может сэкономить ресурсы и повысить вероятность достижения успешного результата. Неверный выбор помпы для спрея или контейнера может стать причиной неудачи всего проекта. Поэтому на ранних этапах процесса разработки необходимо опробовать целый набор насосов.

В этом разделе мы сосредоточились на многодозовых устройствах для жидкостей, поскольку очевидно, что они преобладают на рынке. В будущем будет появляться все больше так называемых устройств с монодозами, которые доставляют одну порцию лекарства в одну или обе ноздри, после чего их будут выбрасывать. Такие устройства могут быть использованы для доставки контролируемых регуля-

торными органами средств (таких как наркотический анальгетик фентанил) для снижения риска применения не по назначению, а также с целью вакцинации (Marx et al., 2011). На рынке есть также устройства, в которых содержатся пропелленты под давлением (например, для назальных стероидов), однако дискуссия относительно их воздействия на окружающую среду может ограничить успех данных средств на фармацевтическом рынке. В будущем появятся также и порошки для назального применения. Однако все известные проекты, посвященные этой теме, еще находятся на различных этапах клинических испытаний. Не менее важным является появление электронных устройств, таких как счетчики или элементы блокировки,

что может обеспечить преимущества и дополнительные возможности для назального способа доставки лекарственных препаратов. Конечно, такие усовершенствования не должны приводить к удорожанию данных устройств.

Бесконтактный способ доставки лекарственных средств для использования в офтальмологии до сих пор является самым распространенным для лечения таких заболеваний, как глаукома, и для самостоятельного облегчения состояния при синдроме «сухого глаза». Альтернативным методикам, таким как импланты или интравитреальные инъекции, в последнее время уделяется больше внимания. Однако в связи с осложнениями, связанными с этими способами введения, можно сделать доста-

Квалификационное тестирование устройства на герметичность укупорки и системы циркуляции воздуха (Closure and Ventilation Integrity Test – CVIT)



Заполнение контейнера стерильной питательной средой, установка стерилизованной капельницы и проверка микробиологического статуса



Экспозиция контейнера во влажном аэрозоле спор *Baccillus subtilis* в течение определенного промежутка времени и затем приведение устройства в действие



Инкубация в течение 3 – 5 дней.
Проверка микробиологической контаминации.
Прозрачная среда означает отсутствие доступа бактерий

Прозрачная среда

Рис. 7. Микробиологический тест для испытания системы циркуляции воздуха и герметичности укупорки бесконсервантной многодозовой системы. В процессе экспозиции в аэрозоле спор микроорганизмов система приводится в действие путем нагнетания давления внутри емкости

Ссылки

- Bagel S, Wiedemann B. Extension of in-use stability of preservative-free nasal. *Europ J Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004, (57): 353–358
- Bommer R, Kern J, Hennes K, Zwisler W. Preservative-free nasal drug-delivery systems. *Med Dev Technol*. 2004 (10): 2–5
- Bescheid des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für benzalkoniumchlorid-haltige Arzneimittel zur Anwendung in der Nase, A 37489/38186/03 Bonn, Dezember 2003
- Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. London: European Medicines Agency; 2006
- EMA Public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. London: European Medicines Agency, Dezember 2009, Doc-Ref. EMA/622721/2009
- Guideline on plastic immediate packaging Materials. London: European Medicines Agency; May 2005
- Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products – Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Rockville, MD; 2002
- Guidance for Industry (draft guidance): Bioavailability and Bio-equivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, US FDA April 2003
- Foo MY, Cheng YS, Su WC, Donovan MD. The influence of spray properties on intranasal deposition. *J Aerosol Med*. 2007, 20(4): 495-508
- Freeman DP, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009; 4(1): 59–64
- Groß D. The COMOD-System – a preservative free drug therapy against glaucoma. 321-328, in Orgül/Flammer (Editors): *Pharmacotherapie in glaucoma*, Bern 2000
- Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(5): 447–453.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8; Step 4 version, November 2005
- Leary AC, Dowling M, Cussen K, O'Brien J, Stote RM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin spray (Nasulin) administered to healthy male volunteers: influence of the nasal cycle. *J Diabetes Sci Technol*. 2008, 2(6): 1054-60
- Marx D and Birkhoff M. New Devices for Dispensing Ophthalmic Treatments May Be the Key to Managing the Life Cycles of Established Products. *Drug Delivery Technology* 2010, 10 (9): 16-21
- Marx D, Leitz M, Fagot C. Do We Need New Devices for Intranasal Vaccination? *Drug Development & Delivery*. 2011, 11 (3): 54–59
- Stuart BO. Deposition and clearance of inhaled particles. *Environ Health Perspect*. 1984; 55: 369–390
- Suman JD, Laube BL, Lin TC, Brouet G, Dalby R. Validity of in vitro tests on aqueous spray pumps as surrogates for nasal deposition. *Pharm Res*. 2002;19(1): 1–6
- Wen MM. Olfactory targeting through intranasal delivery of biopharmaceutical drugs to the brain – current development. *Discov Med*. 2011 Jun;11(61): 497–503
- WHO Fact Sheet No. 282. Visual impairment and blindness. May 2009

точно уверенный вывод, что в отношении многодозовых капельниц для глаз существует многообещающее будущее. Избегать использования или, по крайней мере, сократить содержание консервантов в офтальмологических препаратах является одним из путей сохранения либо продления срока годности существующих лекарств и облегчения продвижения на рынок новых препаратов. Однако при этом следует учитывать привычки пациентов и потребителей относительно ухода за глазами.

С самого начала был задан вопрос: можно ли отказаться от использования консервантов в назальных и офтальмологических средствах, используемых

многократно при помощи многодозовых контейнеров? Ответ не столь прост, как казался, поскольку аспекты культуры потребления так же важны, как и требования регуляторных органов, вопросы безопасности или результаты клинических испытаний. Однако, как это наблюдается сегодня в Европе, появляется тенденция к использованию бесконсервантных многодозовых препаратов и, следовательно, систем их доставки, что соответствует ожиданиям пациентов. И в любой разработке инновационного лекарства или при исследовании возможностей влияния на срок годности препарата следует обязательно учитывать этот фактор. ■



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.
danil.elagin@aptar.com

