

Разработка более безопасных и удобных стеклянных шприцев предварительного наполнения

Шприцы предварительного наполнения (PFS) позволяют сделать выполнение инъекций проще и безопаснее как для медицинских работников, так и для пациентов, но непрерывный рост масштабов их применения в фармацевтической индустрии объясняется не только этим фактом. В ближайшие годы спрос на них будет только увеличиваться, так как более половины разрабатываемых потенциальных лекарств являются биотехнологическими и, как правило, вводятся исключительно инъекционным путем

Анил-Кумар Бусими (Anil-Kumar Busimi),

руководитель корпоративного отдела продакт-менеджмента, подразделение по производству шприцев

Однако возможно возникновение проблем при прямом контакте некоторых сложных и чувствительных фармацевтических препаратов с материалами или компонентами PFS. Кроме того, высокая вязкость многих биотехнологических лекарств создает сложности для разработчиков, так как при введении препарата пациенты могут испытывать дискомфорт. В ответ на вызов, с которым столкнулся фармацевтический рынок, производители упаковки выпустили шприцы предварительного наполнения и продолжают разрабатывать новые решения, например, шприцы SCHOTT syriQ™ InJentle, представляющие собой более безопасную и экономичную упаковку, идеальную для многих разрабатываемых чувствительных препаратов.

Растущая потребность в шприцах предварительного наполнения

Шприцы предварительного наполнения помогают решить целый ряд актуальных проблем в сфере здравоохранения. Например, у пациентов после недавно проведенной операции или при хронической болезни

все чаще возникает потребность во введении необходимых препаратов в домашних условиях. В таком случае PFS достаточно удобны в использовании и могут упростить жизнь не только пациентам, но и медицинскому персоналу.

Для многих лекарств ненадежную процедуру набора препарата в шприц из стеклянного флакона или ампулы можно заменить применением более точных и экономичных шприцев предварительного наполнения. Такой способ гарантирует, что пациент всегда получит правильную дозу препарата. Кроме того, в сравнении с флаконами, PFS являются более выгодными для фармацевтических компаний благодаря гораздо меньшему переполнению, что особенно важно, если речь идет о ценных биотехнологических препаратах. Наконец, шприцы предварительного наполнения идеальны для применения в набирающих популярность автоинъекционных системах. Все эти свойства сочетаются в шприце, который соответствует стандартам FDA и других органов фармацевтического контроля по минимизации риска ошибки при использовании медицинских технических устройств [1, 2].

С точки зрения производителей, шприцы предварительного наполнения также открывают новые возможности сбыта, поскольку все больше фармацевтических компаний, особенно про-

изводителей генерических препаратов, уверены, что упаковка позволит им выделиться на фоне конкурентов.

Учет потенциально опасных реакций

Наряду с преимуществами у шприцев предварительного наполнения есть и несколько слабых мест. Фармацевтические компании обязаны обеспечить безопасность пациента, доказав, что ни один из компонентов или материалов первичной упаковки, в том числе экстрагируемые и вымываемые вещества, не вступит в нежелательное взаимодействие с препаратами. Некоторые из экстрагируемых и вымываемых веществ могут взаимодействовать с молекулами препарата и снижать эффективность лекарственного средства, что в худшем случае может нанести вред здоровью пациента. В ампулах и флаконах препарат контактирует только со стеклом и резиной, в то время как в PFS он соприкасается с большим количеством материалов и компонентов, что создает дополнительные возможности для взаимодействия, экстрагирования и вымывания. Поэтому конструкция, производитель, качество и выбор PFS, подходящего для определенной области медицины, очень важны.

Вольфрам

Одной из причин взаимодействия между стеклянным шприцем и препаратом, например, является вольфрамовая игла, применяемая производителями шприцев в процессе производства [3]. Термостойкие вольфрамовые иглы обычно используются для создания люэровского канала в цилиндре шприца. По результатам многочисленных исследований установлено, что

остаток вольфрама может взаимодействовать с чувствительными биотехнологическими препаратами, что приводит к скоплению белков. Это не только destabilизирует фармацевтический препарат, но также может привести к возникновению нежелательной иммунной реакции у пациента после инъекции [4].

Клей

Другой потенциальной причиной взаимодействия между стеклянными шприцами с иглой и препаратами является клей, используемый для прикрепления иглы к стеклянному цилиндру. Клей в PFS является возможным источ-

ником экстрагируемых и вымываемых веществ. Безопасный клей обычно состоит из органических полимеров и обрабатывается ультрафиолетовым излучением. Многие акриловые связующие материалы и другие вещества, широко применяемые в качестве клеев, были исключены из состава PFS, предлагаемых большинством производителей [5]. Тем не менее состав клея – не единственная потенциальная причина экстрагирования и вымывания веществ, поскольку не менее важное значение имеет и способ, применяемый производителем шприца при нанесении, активации и обработке клея [6]. Если весь процесс не был проведен правильно или не подходит для конкретного лекарственного средства ввиду его химического состава, то клей может взаимодействовать с препаратом и влиять на его эффективность.

Силиконовое масло

Силиконовое масло, используемое в качестве смазки внутренней поверхности стеклянного PFS, считается «необходимым злом», которого невозможно избежать. С одной стороны, силикон необходим для обеспечения функциональности, поскольку способствует более легкому и плавному нажатию поршня. Благодаря силиконовому маслу шприц можно использовать даже после длительного периода хранения. С другой стороны, силикон может содержать экстрагируемые и вымываемые вещества или частицы, при определенных условиях способные влиять на чувствительные белки, приводя к их скоплению или изменению их формы. С 80-х годов прошлого столетия было опубликовано немало исследований на эту тему [7–12].

Для производителей фармацевтических средств использование силиконового масла в шприцах предварительного наполнения также означает другую проблему. Масло, проникающее в препарат, может образовывать там невидимые частицы. Обычно их размер не превышает 100 мкм и их нельзя рассмотреть невооруженным глазом, однако «невидимый» не означает «безвредный».

Шприцы предварительного наполнения (PFS) позволяют сделать выполнение инъекций проще и безопаснее как для медицинских работников, так и для пациентов, но непрерывный рост масштабов их применения в фармацевтической индустрии объясняется не только этим фактом. В ближайшие годы спрос на них будет только увеличиваться, так как более половины разрабатываемых потенциальных лекарств являются биотехнологическими и, как правило, вводятся исключительно инъекционным путем

По этой причине регулирующие органы требуют от производителей фармацевтических средств контролировать количество и размер этих частиц как критерий качества [13–16].

Иглы

В PFS много важных компонентов, однако игла заслуживает особого внимания, так как находится в контакте с препаратом во время хранения и является единственным компонентом шприца, с которым контактирует пациент во время введения лекарства. Правильный выбор материала, размера и формы иглы очень важен для наилучшего введения препарата и безопасности пациента. Необходимо учесть различные аспекты конструкции иглы, например, наружный и внутренний диаметр, форму острия, длину и силиконизацию для предполагаемого использования. Вязкость препарата и время введения также влияют на выбор иглы. Чтобы сделать инъекции более комфортными для пациента, используют тонкие иглы.

Для шприцев предварительного наполнения существует несколько критериев качества, позволяющих сделать инъекции более комфортными и эффективными для пациента. Ниже приведены некоторые ключевые факторы:

- 1) Знание требований фармацевтических компаний и конечных пользователей. Учет человеческого фактора на ранней стадии разработки PFS.
- 2) Использование меньшего количества контактных материалов или материалов с низкими характеристиками экстрагирования и вымывания, чтобы обеспечить стабильность препарата.
- 3) Жесткие размерные допуски, необходимые для:
 - i. оптимальной обработки при прохождении наливочных линий;
 - ii. сборки компонентов, таких как пальцевой упор или ограничитель обратного хода;
 - iii. предотвращения сбоя устройства при использо-

вании PFS в сочетании с защитными приспособлениями и автоинъекционными системами;

- iv. уменьшения остаточного объема, особенно при введении ценных биотехнологических препаратов.
- 4) Для шприцев с укрепленными иглами: выбор острых игл, позволяющих сделать инъекции более комфортными для пациентов.
- 5) Равномерная силиконизация цилиндров шприцев для наилучшей функциональности без взаимодействия с препаратом.
- 6) Важнейшим условием, конечно, является качество стекла. Производители должны избегать повреждений, царапин, трещин, опилок и других косметических дефектов стекла, которые могут повредить функциональности или применению PFS.

Консультация с производителем упаковки

Учитывая все приведенные факторы, фармацевтические компании могут подобрать подходящий тип упаковки для своих продуктов, особенно для чувствительных биофармацевтических препаратов. В свою очередь, компания SCHOTT объединила все перечисленные качественные характеристики и прочие параметры при разработке шприца syriQ™ InJentle. Этот шприц предварительного наполнения отвечает растущему спросу на системы, обеспечивающие повышенную стабильность чувствительных препаратов, а также более безопасное и комфортное выполнение инъекций.

Уникальная конструкция шприцев InJentle с пробкой на конце шприца гарантирует отсутствие контакта препарата с металлической иглой или клеем шприца во время хранения, что предотвращает взаимодействие чувствительных препаратов с данными потенциальными загрязнителями.

Особая форма стеклянного цилиндра шприца не требует использования вольфрамовых игл при формовании стекла, что полностью избавляет шприц от содержания вольфрама. Кроме

Учитывая все приведенные факторы, фармацевтические компании могут подобрать подходящий тип упаковки для своих продуктов, особенно для чувствительных биофармацевтических препаратов. В свою очередь, компания SCHOTT объединила все перечисленные качественные характеристики и прочие параметры при разработке шприца syriQ™ InJentle. Этот шприц предварительного наполнения отвечает растущему спросу на системы, обеспечивающие повышенную стабильность чувствительных препаратов, а также более безопасное и комфортное выполнение инъекций

того, цилиндр шприца поставляется с термообработанным силиконом, что позволяет снизить содержание свободного силикона и существенно уменьшить содержание частиц без риска для функциональности PFS.

В экране иглы имеется прочная пробка с контролем вскрытия, позволяющая врачу или пациенту легко определить, был ли шприц уже использован. Благодаря уникальной конструкции InJentle игла не касается экрана, что позволяет минимизировать риск искривления. Более острые одноразовые иглы позволяют сделать инъекции менее болезненными для пациентов. Кроме того, шприцы InJentle можно использовать с особенно тонкими иглами – до 32-го калибра, покрытыми силиконом для большего комфорта пациентов.

В шприцах InJentle много новых элементов, но они поставляются в стандартных гнездах и ваннах, поэтому их можно наполнять на стандартных линиях розлива, что упрощает использование InJentle для фармацевтических компаний.

Профессиональный опыт производителей упаковки так же важен, как и ее конструкция. Включение производителей упаковки в работу над проектом на ранней стадии помогает уменьшить продолжительность разработки, про-

Ссылки

- [1] FDA Guidance (DRAFT): Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices to Optimize Safety and Effectiveness in Design, June 2011.
- [2] FDA Guidance: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, May 1999.
- [3] Liu W., Swift R., Torraca G., Nashed-Samuel Y., Wen Z.-Q., Jiang Y., Vance A., Mire-Sluis A., Freund E., Davis J., Narhi L., Root Cause Analysis of Tungsten-Induced Protein Aggregation in Pre-filled Syringes, PDA J. Pharm. Sci. Technol. 2010, 64 (1), 11–19.
- [4] Rosenberg AS., Effects of Protein Aggregates: An Immunologic Perspective. AAPS J. 2006, 8 (3), E501-E507.
- [5] Nashed-Samuel, Y., Extractable and Leachable Implications on Biological Products in Prefilled Syringes. PDA/FDA Joint Regulatory Conference, September 13–16, 2010.
- [6] Adler, M., Challenges in the development of pre-filled syringes for biologics — a formulation scientist’s point of view. Presented at the 2011 PDA Europe The Universe of Pre-filled Syringes and Injection Devices, Basel, Switzerland, November 7–11, 2011.
- [7] Baldwin RN., Contamination of insulin by silicone oil: a potential hazard of plastic insulin syringes. Diabet Med. 1988; 5 (8): 789–790.
- [8] Chantelau EA., Berger M., Pollution of insulin with silicone oil, a hazard of disposable plastic syringes. Lancet. 1985; 1 (8443): 1459.
- [9] Chantelau EA., Berger M., Bohlken B.. Silicone oil released from disposable insulin syringes. Diabetes care. 1986; 9 (6): 672–673.
- [10] Jones LS., Kaufmann A., Middaugh CR., Silicone oil induced aggregation of proteins. J. Pharm. Sci. 2005, 94, 918–927.
- [11] Thirumangalathu R., Krishnan S., Speed Ricci M., Brems DN., Randolph, T W., Carpenter JF., Silicone oil- and Agitation-Induced Aggregation of a Monoclonal Antibody in Aqueous Solution, J. Pharm. Sci., 2009, 98 (9), 3167–3181.
- [12] Britt K.A., Schwartz D.K, Wurth C., Mahler HC, Carpenter JF, Randolph TW., Excipient Effects on Humanized Monoclonal Antibody Interaction with Silicone Oil Emulsions, J. Pharm. Sci., 2012, 101 (12), 4419–4432.
- [13] European Pharmacopeia. 2010. 2.9.19. Particulate Contamination: Sub-visible Particles. 7th ed. Supplement 7.2: 3333–3335.
- [14] United States Pharmacopeia and National Formulary (USP29NF24) 1007. <788> Particulate Matter injections 28 (6): 1930.
- [15] Felsovalyi F., Janvier S., Jouffray S., Soukiassian H., Mangiagalli P., Silicone-Oil-Based Sub-Visible Particles: Their Detection, Interaction and Regulation in Prefilled Container Closure Systems for Biopharmaceuticals, J. Pharm.Sci., 2012, 101 (12), 4569–4583.
- [16] Cherney B, 2011; Current regulatory considerations for the assessment of sub-visible particles, WCBP CMC strategy forum, Washington DC, 9. Januar, <http://www.casss.org/associations/9165/files/Cherney%20WCBP%202011.pdf>.

цессов согласования и в конечном итоге – срока вывода продукта на рынок. В качестве одного из примеров можно привести решение вопроса, шприцы из какого материала лучше использовать – стеклянные или полимерные, например из циклоолефиновых сополимеров (COC).

От свойств соответствующего состава препарата и специальных требований, которые он предъявляет к производству и доставке лекарств, зависит оптимальный способ упаковки. По этой причине фармацевтическим компаниям рекомендуется с самого начала разработки препарата сотрудничать с производителем, предлагающим как стеклянные, так и полимерные шприцы, чтобы получить объективную информацию, осно-

ванную на богатом опыте разработки соответствующих решений. Так как спрос на шприцы предварительного наполнения продолжает расти, фармацевтические компании, изначально сотрудничающие с производителем шприцев, обеспечивают идеальное соответствие первичной упаковки составу препаратов и более безопасное, комфортное и эффективное лечение для пациентов. ■



Контактная информация:

Сергей Соколов,
директор по продажам
в России и СНГ,
sergey.sokolov@schott.com

ООО «ШОТТ Фармасьютикал Пэккэджинг»
Россия, 606524, Нижегородская обл., г. Заволжье,
ул. Железнодорожная, 1,
строение 45, литер П.
Тел.: +7 (831) 612-13-13,
факс: +7 (831) 612-13-28,
pharmaceutical_packaging@schott.com,
www.schott.com/pharmaceutical_packaging

Подразделение «ШОТТ Фармасьютикал Пэккэджинг» в Москве
Россия, 117198, г. Москва,
Ленинский проспект, 113/1,
офис Е 210.
Тел.: +7 (495) 933-51-53