

Nowości w zakresie opakowań kropli do oczu

Aldona Maciejewska¹, Krzysztof Niwiński¹, Iwona Skiba-Kurek², Renata Jachowicz¹

¹Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Polska

²Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Krzysztof Niwiński, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, ul. Medyczna 9, 30-688, Kraków, Polska; e-mail: krzysztof.niwiński@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.05.11

Zaakceptowano: 2022.06.24

Opublikowano on-line: 2022.06.30

DOI

10.32383/farmpol/151594

ORCID

Aldona Maciejewska -  0000-0003-0172-4038

Krzysztof Niwiński -  0000-0001-7702-9790

Iwona Skiba-Kurek -  0000-0002-0533-2130

Renata Jachowicz -  0000-0001-7623-2578

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Modern solutions in the area of eye drops packaging

Modern packaging provides the preparation of eye drops without the addition of preservatives while maintaining the drug's shelf life. Therefore, various types of structural and functional solutions are used to protect the content against microbial contamination. Multi-dose packages contain multi-stage security mechanisms such as valves, membranes, filters and pressure compensation systems, ensuring the sterility of the preparation. In pharmaceutical practice, it is possible to make a compounded eye drops without preservatives in single-dose containers, the so-called minims, multi-dose plastic mini-bottles or, more recently, in multi-dose containers preventing contamination of the drug during the period of its use by the patient. The period after opening varies according to the type of container. The minims are intended for single use only. The preparation closed in a mini-bottle can be used several times, up to a maximum of 24 hours. However, in the case of multiple dose Novelia® packs of various capacities, the preparation can be used for 4 weeks.

The results of sterility tests of two compounded eye drops, carried out by the direct inoculation method, confirmed the effectiveness of packaging protection with the preservative-free dispenser and the possibility of denoting the use-by period of 4 weeks. These packages are available with three types of applicators adapted to different viscosity eye drops, which is advantageous in the context of ensuring adequate dosing accuracy but requires knowledge and sensible choice of the correct package by the person who prepares the drops. A comparison of preservative-free packages for compounded eye drops was also carried out in terms of the consumption of the polymer necessary for their production and the possibility of using the drug contained in them. The new multi-dose containers for compounded eye drops are a good complement to the range of eye drops packaging, due to the sterility of the preparation during therapy, easy application and economical use of the drug and packaging material.

Keywords: preservatives, eye drops, single-dose packages, preservative-free multi-dose containers.

© Farm Pol, 2022, 78(4): 201-208

Skuteczność leczenia schorzeń narządu wzroku zwiększa się m.in. dzięki rozszerzeniu asortymentu leków okulistycznych, zarówno pod względem formy, jak i sposobu podania. W terapii okulistycznej osiągnięcie pożądanego efektu, tj. przywrócenie funkcji fizjologicznej lub likwidacja zmian patologicznych, zależy od rodzaju choroby i stopnia jej zaawansowania oraz prawidłowej diagnozy wiążącej się z wyborem substancji leczniczej w odpowiedniej postaci leku, najlepiej nie wymagającej częstej aplikacji. Istotne jest rozważenie braku przeciwwskazań do stosowania preparatu, również ze względu na rodzaj użytych substancji pomocniczych, przewidywanie występowania ewentualnych działań niepożądanych lub interakcji z innymi lekami.

Problem niestosowania się pacjentów do wskazanych zaleceń szczególnie uwidacznia się w leczeniu chorób przewlekłych. Przyczyną może być niechęć do stosowania preparatu wynikająca z częstotliwości podania leku, odczucia pieczenia, utrudnienia widzenia, a także niewłaściwej aplikacji leku. Wyniki badań przedstawionych w piśmiennictwie są niepokojące. Najczęściej popełniane przez pacjentów błędy to zaniedbywanie mycia rąk przed podaniem, dotykanie końcówki zakraplacza, nieprzebranie okresu przydatności po pierwszym otwarciu czy niepoprawne podanie kropli [1, 2]. Tego rodzaju błędy mogą być przyczyną zmniejszenia lub zaniku skuteczności działania leku, a także wtórnego zainfekowania, na skutek nieodpowiedniego sposobu aplikacji leku. Nentwich i wsp. [3] wykazali, że końcówka dozownika w opakowaniach wielodawkowych 6 razy częściej ulega kontaminacji niż zawartość pojemnika z kroplami do oczu.

W świetle tych problemów, obecnie dąży się do modyfikacji składu leku do oczu, konstrukcji opakowania oraz aplikatora, aby w jak największym stopniu ułatwić pacjentowi jego przyjęcie oraz zmniejszyć działania niepożądane, przy zachowaniu odpowiedniej trwałości leku. W preparatach

zawierających wodę, tj. w kroplach do oczu, płynach do przemywania i płukania, w żelach i maściach produkowanych w tradycyjnych opakowaniach wielodawkowych, występują środki konserwujące. Ich obecność ma gwarantować jałowość preparatu przy wielokrotnym otwieraniu opakowania przez okres stosowania leku, jednak nie dłuższy niż określony w monografii FP XII lub przez producenta. Zapewnienie trwałości leku jest niezwykle istotne, gdyż wszelkie zanieczyszczenia mikrobiologiczne mogą wpływać nie tylko na właściwości fizykochemiczne preparatu, jego skuteczność działania, lecz również stanowiąc ryzyko infekcji tkanek gałki ocznej. Niestety w przypadku długotrwałych terapii, np. w przebiegu jaskry, zespołu suchego oka, częste stosowanie kropli do oczu przez długi czas wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych na skutek toksycznego oddziaływania środków konserwujących na powierzchnię gałki ocznej i jej tkanek. W przypadku zaawansowanej choroby zespołu suchego oka, zaleca się nawilżanie kroplami powierzchni gałki ocznej nawet co 15 min. Wówczas spotęgowane jest oddziaływanie środków konserwujących na ciągłość filmu łzowego w przestrzeni przedrogówkowej. W piśmiennictwie opisanych jest wiele przykładów toksycznego działania środków konserwujących na tkanki gałki ocznej, zwłaszcza spojówki, rogówki oraz trabekulum. Przykłady negatywnego oddziaływania zebrano w tabeli 1.

Niemal 100 lat temu chlorek benzalkoniowy zastosowano po raz pierwszy jako środek bakteriobójczy. Spośród wszystkich środków konserwujących jego wpływ na tkanki oka został najlepiej poznany. Różny jest stopień negatywnego oddziaływania środków konserwujących, co jednak nie zmienia dążenia do całkowitej ich eliminacji z preparatów do oczu. W tym zakresie na szczególną uwagę zasługuje wprowadzenie do lecznictwa leków w pojemnikach wielodawkowych bez środków konserwujących.

Charakterystyka wielodawkowych opakowań kropli do oczu

W 2005 r. został wprowadzony, po uprzednich modyfikacjach, system ABAK® III generacji, stosowany również obecnie, z wbudowanym w szyjkę butelki z tworzywa sztucznego sączkiem wyjąłwiającym. Innego rodzaju zabezpieczenie, w formie posrebrzanych metalowych elementów mających bezpośredni kontakt z roztworem substancji leczniczej, zaproponowano w systemie COMOD®. Obecnie zwiększyła się oferta nowych rodzajów wielodawkowych opakowań (*preservative-free multidose*, PFMD) o innej

Tabela 1. Przykłady negatywnego oddziaływania środków konserwujących na tkanki gałki ocznej.

Table 1. Examples of the negative effects of preservatives on the eye tissues.

Struktura anatomiczna/ funkcjonalna	Zmiany/ oddziaływanie
Rogówka – nabłonek	zwiększenie przepuszczalności, zmniejszenie grubości, obrzęk, zaburzenia regeneracji
Spojówka	indukcja procesów zapalnych, alergiczne zmiany zapalne, nasilenie objawów suchego oka
Film łzowy	oddziaływanie na warstwę lipidową, przerwanie 3-warstwowej struktury
Powieki – skóra	kontaktowe stany zapalne

Tabela 2. Porównanie cech konstrukcyjnych i użytkowych opakowań wielodawkowych

Table 2. Comparison of structural and functional features of preservative-free multidose eye droppers.

Nazwa	ABAK [®] III gen	COMOD [®]	Novelia [®]	AeroPump 3K [®]	OSD (Ophthalmic Squeeze Dispenser)
Producent	Spectrum Thea Pharmaceuticals	Ursapharm	Nemera	AeroPump GmbH	Aptar Pharma
Przeznaczenie	leki gotowe	leki gotowe	leki gotowe* leki recepturowe**	leki gotowe leki recepturowe	leki gotowe
Postać leku	roztwory wodne	roztwory wodne	roztwory wodne, o zwiększonej lepkości w zakresach: 1–10 cP***, 10–200 cP, 200–1500 cP oraz olejowe	roztwory wodne o różnych lepkościach	roztwory wodne
Czynność niezbędna w celu uwolnienia kropli	ściśnięcie elastycznej butelki	przesunięcie dna butelki względem dozownika	ściśnięcie elastycznej butelki	przesunięcie dna butelki względem dozownika	ściśnięcie elastycznej butelki
Materiały	LDPE, membrana PES	PE – zbiornik wewnętrzny PP – zbiornik zewnętrzny	PE, silikon	PE, PP, POM, stal nierdzewna, opcjonalnie szkło	LDPE lub COC wysokiej czystości, TPE
Metoda wyjaławiania opakowania	brak dostępnych danych	brak dostępnych danych	radiacyjna	chemiczna: tlenek etylenu	dozownik i zestaw –radiacyjna, butelki –chemiczna: tlenek etylenu
Okres przydatności kropli po pierwszym otwarciu	3 miesiące	3 mies. – produkty lecznicze 6 mies. – wyroby medyczne	28 dni	2 mies. ¹⁾	28 dni ²⁾
Objętość/masa pojedynczej kropli	30 µL	30 ³⁾ µL	*28–53 µL **40 µL	28 lub 45 µg	30 ³⁾ µL
Zabezpieczenie jałowości	filtry dwukierunkowe: piankowy z porowatego polietylenu i membranowy o wielkości porów 0,2 µm	elementy posrebrzane	jony srebra w końcówce wylotu i na wewnętrznej powierzchni nakrętki zabezpieczającej	elementy posrebrzane	samouszczelniająca końcówka
Jednokierunkowy wpływ	–	zawór kulowy posrebrzany	elastyczny zawór zwrotny silikon/PE	system zaworów	elastyczny zawór zwrotny z TPE wspomagany sprężyną
Kompensacja ciśnienia	membranowy filtr powietrza	elastyczny zbiornik wewnętrzny z HDPE	dyfuzja przez cienką membranę silikonową	matryca filtracyjna	sączek membranowy – hydrofobowy od strony roztworu
Zabezpieczenie końcówki przed kontaminacją	bardzo mała objętość martwa i filtracja wsteczna	posrebrzane elementy	brak przestrzeni martwej	srebrna sprężynka w wylocie	brak przestrzeni martwej
Cechy charakterystyczne, dodatkowe wyposażenie	–	nasadki ułatwiające dozowanie	końcówka „blue tip”, nasadka e-Novelia	nasadki: boczne lub pionowe ułatwiające dozowanie	zakrętki zabezpieczające zwykłe oraz z wkładką PP/PE lub wentylowane w celu zapobiegania krystalizacji składników kropli

PE – polietylen

PP – polipropylen

POM – polioksymetylen

LDPE – polietylen niskiej gęstości

HDPE – polietylen wysokiej gęstości

COC – cykliczny kopolimer poliolefinowy

PES – polietersulfon

TPE – elastomer termoplastyczny

¹⁾Duokopt

²⁾Taflotan Multi

³⁾Azelastine

 ***1 cP = 1 mPa·s = 10⁻³ Pa·s [Układ SI]

konstrukcji i mechanizmie działania. Ich przykłady zebrano w **tabeli 2**.

Konstrukcja wielodawkowych opakowań kropli do oczu powinna uwzględniać przede wszystkim trzy ważne aspekty związane z zabezpieczeniem jałowości preparatu:

- zapewnienie jednokierunkowego wpływu leku w celu wyeliminowania ryzyka kontaminacji,
- wyrównanie ciśnień wewnątrz i na zewnątrz opakowania po zmianie objętości cieczy lub zastosowanie elastycznego zbiornika

obkurczającego się wraz ze zmniejszaniem objętości,

- przeciwdziałanie rozwojowi drobnoustrojów w niewielkiej pozostałości leku w kanale wylotowym i w końcówce dozownika.

Powinna również zapewniać łatwe uwolnienie kropli i wygodną aplikację.

Jednokierunkowy wypływ preparatu można wymusić stosując zawory zwrotne o różnej konstrukcji. W systemie AeroPump® element ten przyjmuje formę tłoka ze sprężyną, w opakowaniu systemu COMOD® – kulki dociskanej sprężyną do przylgni, a w innych (Novelia®, OSD) ma postać zaworu membranowego z częściami elastycznymi wykonanymi z silikonu lub elastomeru. Inne podejście zostało wykorzystane przy opracowaniu opakowania ABAK®, gdzie dzięki zastosowaniu dwukierunkowego sącza wyjąłwiającego nie ma konieczności sterowania kierunkiem przepływu cieczy.

Ze względu na to, że kompensacja ubytku ciśnienia po podaniu dawki leku nie może przebiegać w sposób niekontrolowany, przez bezpośrednie zassanie powietrza z otoczenia, konieczne jest użycie barier pozwalających oddzielić cząstki stałe, w tym drobnoustroje, od aspirowanego gazu. W praktyce stosowane są wyjąłwiająjące sączi membranowe (ABAK®, OSD), matryce filtracyjne, tzw. filtry głębokie (AeroPump®), membrany dyfuzyjne (Novelia®) lub elastyczne przepony obkurczające się wraz ze zmniejszaniem objętości cieczy (COMOD®). Co ciekawe, nie zawsze drogi wypływu cieczy i zasysania powietrza są rozdzielone. Na przykład w systemie ABAK® sącze wyjąłwiający spełnia podwójną rolę – sączenia wypływających kropli roztworu i filtracji powietrza zasysanego do wnętrza opakowania.

Zależnie od układu konstrukcyjnego, podstawowa funkcja dozowania kroplami może następować przy wzroście ciśnienia, wskutek bezpośredniego ściśnięcia elastycznych ścian buteleczki lub przesunięcia sztywnej buteleczki względem dozownika.

W różny sposób uzyskiwana jest odpowiednia wielkość kropli. W systemie ABAK® jest wypadkową właściwości porowatego elementu PE i sącza PES oraz średnicy i kształtu końcówki zakraplacza [4]. W przypadku dozowników COMOD® i AeroPump® wielkość kropli zależy od pojemności wbudowanej pompki, a w opakowaniu Novelia® jest determinowana przez odpowiedni rozmiar specjalnego kanału kontrolującego przepływ oraz właściwości jednokierunkowego zaworu wylotowego.

Opakowania wielodawkowe różnią się między sobą sposobem zabezpieczenia. Systemy ABAK® i Novelia® wyposażone są w zabezpieczenie

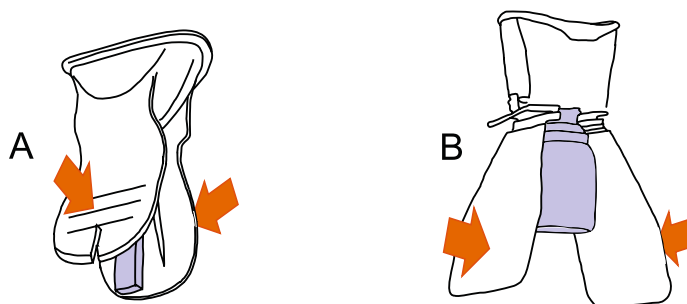
gwarancyjne w postaci pierścienia zintegrowanego z nakrętką zabezpieczającą. Pierścień ten przy pierwszym odkręceniu nakrętki ulega oderwaniu i pozostaje na szyjce butelki. W opakowaniu OSD (*Ophthalmic Squeeze Dispenser*) przed pierwszym użyciem należy zerwać plombę, tj. elastyczny pierścień wyposażony w uchwyt, tak aby oddzielić nakrętkę od pierścienia gwarancyjnego. W systemach COMOD® i AeroPump® świadectwem nienaruszenia opakowania jest konieczność przygotowania do pierwszego użycia, a więc kilkukrotnego naciśnięcia dna butelki do momentu ukazania się pierwszej kropli roztworu, gdyż fabrycznie układ pompujący dozownika nie jest napełniony.

Ponad 10 lat temu francuska firma Pylote opracowała technologię wprowadzania do tworzyw sztucznych mineralnych mikrosfer w celu uzyskania właściwości przeciwdrobnoustrojowych i zdolności do samoodkażania. Technologia PYCLEAR™ PROTECTION polega na wprowadzeniu do tworzywa sztucznego, z którego jest wykonany pojemnik, ceramicznych mikrosfer o średnicy ok. 1 μm zawierających tlenki magnezu i cynku. Mikrocząstki obecne na powierzchni wewnętrznej opakowania katalizują w środowisku wodnym reakcję wytworzenia wolnych rodników o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym. Mikrosfery wytwarzane są w trakcie jednoetapowego, ultraszybkiego procesu termicznego (Pyrolyse Pulvérisée®), co powoduje że skład tlenków na ich powierzchni jest różny od stechiometrycznego, a powstałe defekty powierzchniowe (jony międzywęzłowe i wakacje tlenu) sprzyjają generowaniu form reaktywnych, m.in. rodników hydroksylowych. Porowate mikrosfery o powierzchni właściwej ok. 15 m²/g dodawane są do tworzyw polimerowych, a ich zawartość wynosi od 0,1 do 2,5%. Tego rodzaju rozwiązanie zastosowano w pojemnikach wykonanych z PE lub PP. Wykazano właściwości przeciwdrobnoustrojowe opakowań zarówno w stosunku do bakterii Gram ujemnych, jak i Gram dodatnich, w tym także antybiotykoopornych oraz względem niektórych wirusów (H1N1 i HSV-1), nawet przez 50 miesięcy [5].

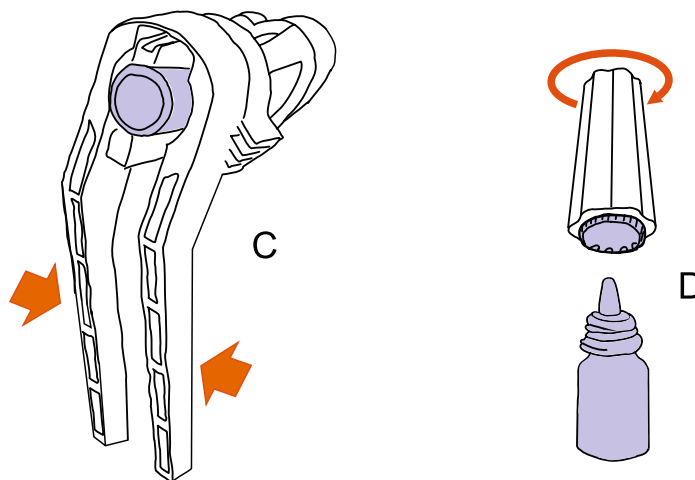
W związku z trudnościami, jakie sprawia prawidłowa aplikacja kropli do oczu, proponowane są przyrządy pomocnicze, ułatwiające podanie leku, w formie nasadek z gniazdem do umieszczenia pojemnika jedno- lub wielodawkowego (**ryciny 1A i 1B**) [6–9]. Dozowanie kropli polega na umieszczeniu opakowania w odpowiednim wycięciu lub otworze urządzenia i przyłożeniu kielichowej podstawy do oczodołu. Po odchyleniu głowy do tyłu, należy ścisnąć ścianki opakowania bezpośrednio lub przez odpowiednie elastyczne elementy urządzenia pomocniczego

Rycina 1. Przyrządy pomocnicze ułatwiające aplikację kropli do oczu: A – do minimsów, B – do butelek; przyrządy pomocnicze dla osób z ograniczoną sprawnością manualną: C – uchwyt do pozycjonowania i ściskania butelek podczas podania, D – gumowa tuleja do odkręcania nakrętek.

Figure 1. Devices for eye drop instillation: A – for single dose preparations, B – for bottles; for people with manual dysfunction: C – positioning and squeezing handle, D – rubber eye bottle opener.



(skrzydełka, uchylne przyciski) i uwolnić jedną kroplę. Jeżeli urządzenie wyposażone jest w celownik, powinien znaleźć się on w odpowiednim położeniu względem oka. Dostępne są także przyrządy pomocnicze w formie specjalnych okularów wyposażonych w gniazda do umieszczenia dozownika. Proponowane są również elektroniczne nasadki z funkcją pozycjonowania i zliczania przyjętych dawek leku. Dla pacjentów z ograniczoną sprawnością manualną przeznaczone są specjalne przyrządy w formie kleszczy, umożliwiających uchwycenie i ściśnięcie opakowania całą dłonią, oraz elastomerowe tuleje do odkręcania nakrętek dozowników (**ryciny 1C i 1D**).

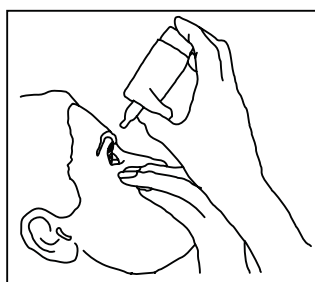


W zależności od konstrukcji opakowania i położenia przestrzennego elementów służących do jego obsługi, ważną rolę odgrywa sposób ich użycia podczas aplikacji, co przedstawiono w ulotce informacyjnej preparatu. W przypadku pojemnika systemu COMOD®, wyposażonego w nasadkę z bocznym uchwytem, proponowane jest odwrócenie pojemnika do góry dnem i uruchomienie pompki poprzez ściśnięcie pomiędzy kciukiem a pozostałymi palcami dłoni (**rycina 2A**). Zalecane jest także odciągnięcie dolnej powieki palcami drugiej ręki, która jednocześnie stanowi stabilne podparcie dla podtrzymywanego pojemnika. Tego typu opakowania, ze sztywną butelką (COMOD®, AeroPump®),

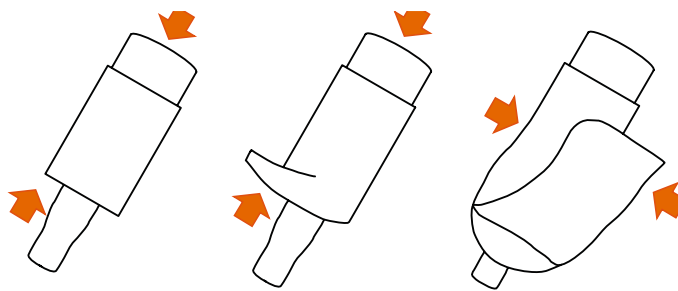
mogą być wyposażone fabrycznie w różne nasadki, w tym także umożliwiające uruchomienie mechanizmu dozującego przez ściśnięcie boczne (**rycina 2B**).

Opakowania recepturowych kropli do oczu

W praktyce aptecznej do sporządzania kropli do oczu w opakowaniach wielodawkowych zalecane są środki konserwujące, tj. chlorek benzalkoniowy, diocetan lub diglukonian chloroheksydyny



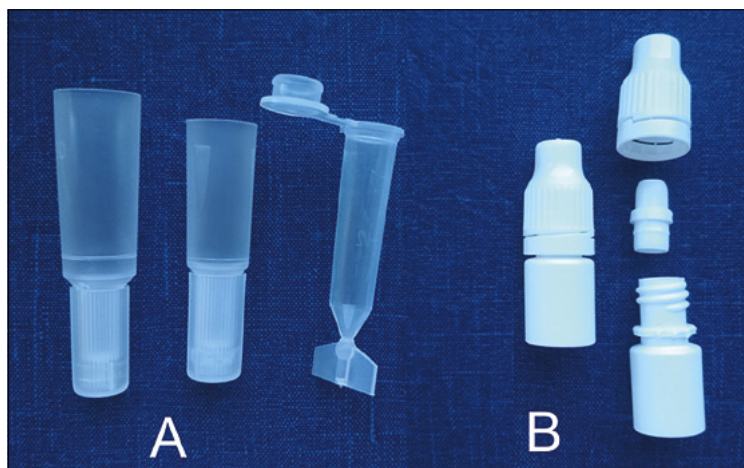
A



B

Rycina 2. A – sposób aplikacji kropli z opakowania systemu COMOD®. B – różne wersje nasadek.

Figure 2. A – application method from COMOD® eye droppers, B – different types of actuation devices.



Rycina 3. A – Pojemniki jednodawkowe, B – wielodawkowe opakowanie o pojemności 1 mL do 1-dobowej aplikacji.

Figure. 3. A – Unit-dose eye droppers, B – multi-dose 1 mL eye dropper for one day treatment.

oraz mieszanina para-hydroksybenzoesanu metylu i para-hydroksybenzoesanu propylu [10].

Obecnie farmaceuta ma możliwość wykonania kropli do oczu bez środków konserwujących w opakowaniach:

- jednodawkowych, tzw. minimsach, zgrzewanych lub zamykanych zatrzaskiem,
- wielodawkowych:
 - minibuteleczkach o poj. 1 mL,
 - butelkach o poj. 5 i 10 mL z zakraplaczem zabezpieczającym przed wtórnym zainfekowaniem leku w okresie stosowania przez pacjenta.

Minimsy zgrzewane lub zatrzaskowe to przykład jednodawkowych pojemników, których ponowne szczelne zamknięcie po podaniu leku nie jest możliwe (**rycina 3A**). Zaletą jest, że przypadkowe uszkodzenie jednego z nich nie wpływa na jakość pozostałych. Natomiast małe rozmiary opakowania mogą stwarzać starszym osobom trudności manualne w aplikacji leku. Zarówno minimsy zamykane zatrzaskiem, jak i zgrzewane powinny być umieszczone w dodatkowym opakowaniu. Należy zwrócić uwagę na różnice w wielkości kropli dozowanych. Masa 1 kropli roztworu wodnego uwolniona ze specyficznie

ukształtowanej końcówki dozującej minimsów zamykanych zatrzaskowo jest ok. 2-krotnie mniejsza (20–25 mg) niż z minimsów zgrzewanych.

Nową propozycję stanowią jałowe, wielodawkowe minizakraplacze w formie polietylenowych minibuteleczek o poj. 1 mL (**rycina 3B, tabela 4**). Pojemnością zbliżone są do minimsów, a kształtem i konstrukcją odpowiadają butelkom wyposażonym w zakraplacz i nakrętkę zabezpieczającą. Ich zaletą jest możliwość szczelnego zamknięcia opakowania po każdej aplikacji leku i stosowania preparatu po pierwszym otwarciu przez 24h. Określane są jako minizakraplacze wielodawkowe.

Od niedawna stosowane są również wielodawkowe opakowania kropli do oczu o konstrukcji zapewniającej jałowość preparatu. Są to jałowe zestawy systemu Novelia® obejmujące: dozowniki przeznaczone do kropli o różnej lepkości oraz transparentne lub białe butelki o poj. 5 i 10 mL. Wyróżnia je niebiesko zabarwiona końcówka ułatwiająca pacjentowi ustawienie wylotu dozownika przed aplikacją kropli do worka spojówkowego.

Stack i wsp. wykazali, że oklejenie standardowej końcówki dozownika kontrastową, czarną jałową taśmą samoprzylepną, wg opinii 95% badanych pacjentów, polepsza widoczność końcówki dozującej, co ułatwia właściwe podanie kropli [11]. Opakowania systemu Novelia® produkowane są z trzema rodzajami dozowników, wyposażonych w silikonowe elementy zabezpieczające, które umożliwiają aplikację kropli o różnej lepkości. Element taki składa się z membrany PureFlow® i części uszczelniającej, w której uformowany jest kanał lub kanały kontrolujące przepływ cieczy. Opór stawiany przepływającej cieczy jest tym większy im mniejsza jest średnica kanału i większa jego długość. Z tego względu, w przypadku cieczy o lepkości w zakresie od 1 do 10 cP proponowany jest dozownik, którego kanał ma niewielki przekrój i otacza część uszczelniającą na całym obwodzie (**rycina 4A, tabela 3**). Element z kanałem o większym przekroju i ok. dwukrotnie krótszy (1/2 obwodu) jest przeznaczony dla cieczy o lepkości w zakresie 10–200 cP (**rycina 4B**). Natomiast dla kropli o lepkości od 200 do 1500 cP opracowano dozownik z 4 równoległymi kanałami o najmniejszej długości,

Tabela 3. Porównanie wielkości kanałów kontrolujących przepływ cieczy w dozownikach systemu Novelia® w zależności od lepkości kropli do oczu.

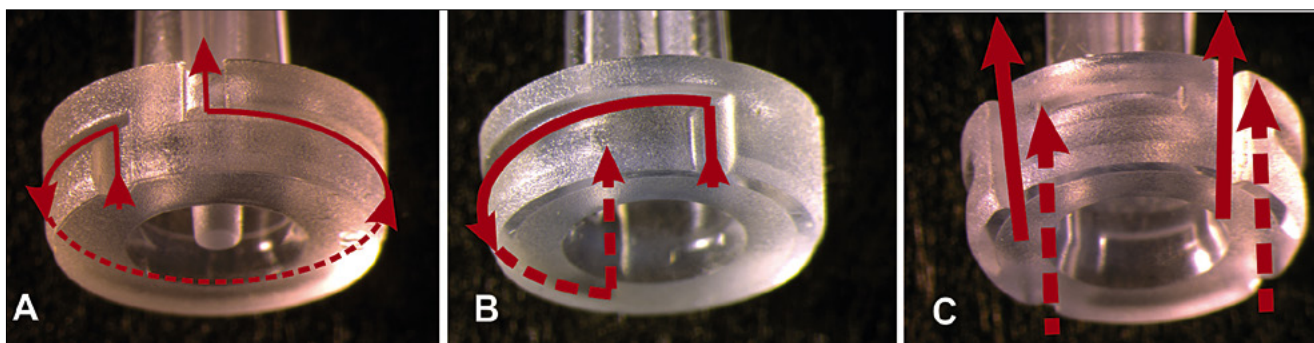
Table 3. Comparison of flow control channels size in Novelia® droppers depending on the viscosity of the eye drops.

Lepkość kropli [cP]*	1–10	10–200	200–1500
Pole przekroju [mm ²]**	0,08	0,21	1,34 ***
Długość [mm]**	ok. 26	ok. 15,5	3

*dane producenta

**pomiar własny 1 cP = 1 mPa·s = 10⁻³ Pa·s [Układ SI]

***łącznie 4 kanały



Rycina 4. Charakterystyka sposobu przepływu cieczy w dozownikach systemu Novelia®.

Figure 4. Characteristic of flow paths in Novelia® droppers.

tj. ok. 3 mm i największym przekroju (rycina 4C). Tak więc, rodzaj aplikatora należy dostosować do lepkości kropli do oczu, w celu zapewnienia prawidłowego dawkowania preparatu.

Porównanie opakowań pod kątem zużycia materiałów opakowaniowych i wykorzystania leku

Biorąc pod uwagę szeroki asortyment dostępnych opakowań kropli do oczu, zwrócono uwagę nie tylko na problem racjonalnego wykorzystania leku, ale również ilości zużytego materiału opakowaniowego. Obrazują to dane w tabeli 4, porównujące różne opakowania z uwzględnieniem ich masy, pojemności, wielkości uwalnianej kropli i efektywnie wykorzystanej ilości leku. Przy założeniu dawkowania 3 x dziennie po 1 kropli do jednego oka, różne jest wykorzystanie leku w zależności od rodzaju opakowania: w przypadku opakowań jednodawkowych – do 5%, wielodawkowych minibutełek – 15%, w przypadku wielodawkowych o konstrukcji zapewniającej jałowość preparatu – do 67%. Znaczne są także różnice w ilości polimeru zużytego do wytworzenia opakowania w przeliczeniu na jedną kroplę. Przy założeniu powyższego schematu dawkowania, w przypadku minimsów wskaźnik ten mieści się w granicach od 700 do 1100 mg, w przypadku minibutełek

wielodawkowych – 500 mg, a dla opakowań typu *preservative-free* w zakresie 74–189 mg. Wynika to z faktu, że sumaryczna ilość kropli pobranych z takiego opakowania w okresie trwania terapii jest większa. Powyższe wyniki wskazują na zwiększoną efektywność użycia opakowań wielodawkowych, ze względu na wykorzystanie większej ilości leku i mniejsze zużycie polimeru.

Badanie jałowości kropli w opakowaniach wielodawkowych

Aby przekonać się o skuteczności zabezpieczeń opakowań wielodawkowych do receptury (Novelia®) sporządzono w łożu aseptycznej z nawiewem laminarnym jałowego powietrza, 2 rodzaje kropli do oczu, tj. 0,1% roztwór siarczanu atropiny oraz 0,5% roztwór chlorowodoru pilokarpiny. Substancje lecznicze rozpuszczono w roztworze izotonicznym chlorku sodu. Roztwory wyjałowiono przez sączenie przez filtry membranowe o nominalnej wielkości porów 0,22 µm bezpośrednio do jałowych opakowań (10 mL Eprus). Preparaty przechowywano w temperaturze ok. 20°C przez 28 dni.

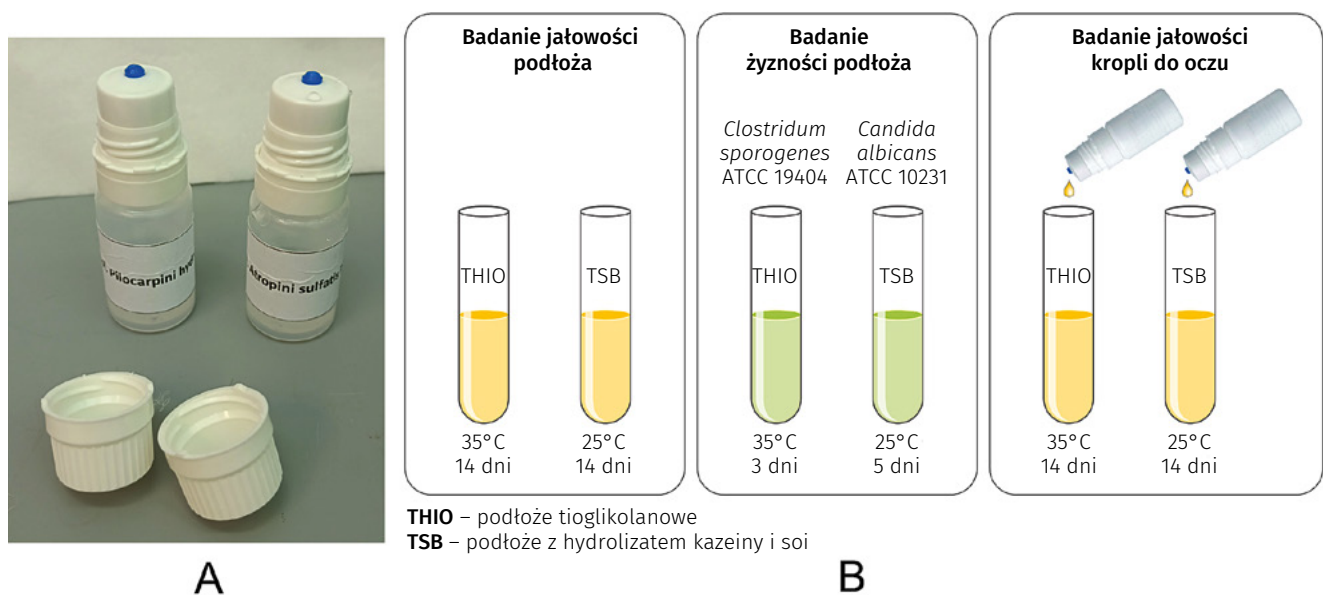
Badanie jałowości kropli do oczu przeprowadzono w warunkach aseptycznych metodą bezpośredniego posiewu wg FP XII, monografia 2.6.1. *Jałowość*. Zastosowano dwa podłoża hodowlane, tj. tioglikolanowe płynne (THIO-ST, bioMérieux,

Tabela 4. Porównanie jednodawkowych i wielodawkowych opakowań kropli do oczu.

Table 4. Comparison of unit-dose and multi-dose eye droppers.

Rodzaj opakowania	minimsy zamykane	minimsy zgrzewane		minibutelka	Novelia®		AeroPump®
	zatrząskowo	1 mL	2 mL		1 mL	5 mL	10 mL
masa opakowania [g]	0,7	0,9	1,1	1,5	6,2	6,7	15,9
masa opakowania/pojemność [g/mL]	0,7	0,9	0,55	1,5	1,24	0,67	1,59
masa 1 kropli roztworu wodnego [mg]	20–25	50	50	50	40	40	45
liczba kropli pobrana z opakowania *	1	1	1	3	84	84	84
wykorzystanie całkowitej ilości leku [%]	2,5	5	2,5	15	67	34	38
ilość materiału opakowaniowego na jedną kroplę [g]*	0,7	0,9	1,1	0,5	0,074	0,080	0,189

Dawkowanie: 3 x dziennie po jednej kropli do jednego oka.



Rycina 5. A – badane preparaty bezpośrednio przed posiewem, B – schemat badania.

Figure 5. A – tested eye drops before transfer to microbiological media, B – test diagram.

Polska Sp. z o.o.) przeznaczone do hodowli bakterii beztlenowych oraz bulion kazeinowo-sojowy (TSB-ST, bioMérieux, Polska Sp. z o.o.) do wzrostu bakterii tlenowych i grzybów. Przed posiewem usuwano nakrętkę z pojemnika i odstawiano butelkę z odkrytą końcówką dozownika na 2 min (**rycina 5A**). Następnie jedną kroplę wprowadzano do 900 µL płynnego podłoża hodowlanego, co zgodnie z zaleceniem monografii stanowiło nie więcej niż 10% jego objętości. Taki sposób postępowania powtarzano każdego kolejnego dnia przez 4 tygodnie. Posiewy inkubowano w ciepłarni przez 14 dni, w temp. 35°C na podłożu tioglikolanowym płynnym oraz w temp. 25°C na podłożu z hydrolizatem kazeiny i soi. Każdorazowo sprawdzano również jałowość i żywność podłoży. Posiane podłoża poddawano codziennie kontroli w celu identyfikacji wzrostu drobnoustrojów lub jego braku (**rycina 5B**). Próbkki badanych podłoży z preparatami były przezroczyste, bez śladów zmętnienia, co świadczyło o ich jałowości po 28 dniach przechowywania w temperaturze pokojowej. Posiewy porównywano z próbkami kontrolnymi, poddawanymi inkubacji bez dodatku preparatu.

Podsumowanie

Poprzednie artykuły opublikowane w „Farmacji Polskiej” dotyczyły różnych rozwiązań technologicznych sporządzania leków do oczu oraz propozycji nowych opakowań w celu wyeliminowania środków konserwujących z ich składu [7, 8, 12]. Tym razem zwrócono uwagę na różnorodność mechanizmów zabezpieczających jałowość preparatów przez okres wskazany przez producenta,

rodzaj elementów regulujących przepływ i wielkość kropli w zależności od lepkości cieczy, a także na przydatność akcesoriów ułatwiających aplikację. Przydatność nowych opakowań recepturowych kropli do oczu potwierdzono badaniami mikrobiologicznymi.

Piśmiennictwo

- McVeigh KA, Vakros G. The eye drop chart: a pilot study for improving administration of and compliance with topical treatments in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9(5): 813–819.
- Mehuys E, Delaey C, Christiaens T, Van Bortel L, Van Tongelen I, Remon JP, Boussery K. Eye drop technique and patient-reported problems in a real-world population of eye drop users. *Eye (Lond).* 2020; 34(8): 1392–1398.
- Nentwich MM, Kollmann KH, Meshack J, Ilako DR, Schaller UC. Microbial contamination of multi-use ophthalmic solutions in Kenya. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(10): 1265–1268.
- ABAK Pure technology in a bottle. Dostępne w internecie https://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_eng.pdf. Dostęp 11.02.2022.
- Feuillolay C, Haddioui L, Verelst M, Furiga A, Marchin L, Roques C. Antimicrobial activity of metal oxide microspheres: an innovative process for homogeneous incorporation into materials. *J Appl Microbiol.* 2018; 125(1): 45–55.
- Davies I, Williams AM, Muir KW. Aids for Eye Drop Administration, Survey of Ophthalmology 2017. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.009.
- Wolska E, Kupiec A. Rozwiązania zapewniające lepszą tolerancję i skuteczniejszą aplikację kropli do oczu. *Farm. Pol.* 2021; 77(9): 562–570.
- Niwiński K, Jachowicz R. Innowacyjne rozwiązania technologiczne w zakresie preparatów do oczu. *Farm. Pol.* 2019; 75(4): 219–223.
- Thomas S. Eye drop compliance aids, Patient information – pharmacy department, Moorfields Eye Hospital NHS, Foundation Trust, City Road, London 2020.
- Farmakopea Polska XII, Monografie narodowe, Leki sporządzane w aptece, Tom III, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2020.
- Stack RR, McKellar MJ, Stack RR, McKellar MJ. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2004; 32: 39–41.
- Czech A, Niwiński K, Jachowicz R. Wielodawkowe systemy dozowania kropli do oczu bez środków konserwujących. *Farm. Pol.* 2016; 72(1): 43–45.