

Rozwiązania zapewniające lepszą tolerancję i skuteczniejszą aplikację kropli do oczu

Eliza Wolska¹, Agata Kupiec²

¹Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Koło studenckie the International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE), Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

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

Solutions for better tolerance and more effective application of eye drops

When developing and manufacturing ophthalmic drugs, consideration should be given not only to product quality and treatment efficacy but also to patient safety and convenience.

Currently, two important directions of technological development in the field of eye drop preparations can be distinguished. These are new solutions that would enable the production of preservative-free preparations and the design of devices and packaging that would facilitate the correct application of eye drops by the patient. This publication focuses on an overview of interesting solutions in these two topics. Firstly, manufacturers of ophthalmic drugs are moving away from the use of preservatives in formulations, which is entirely justified due to the potential for irritation and toxicity. In such a situation, however, sterile dosing of the eye drops becomes a challenge when the bottle contains multiple doses. As a result, many innovations have emerged, such as specially designed multi-dose eye drop dispensers that protect the contents against microbial contamination, single-dose packaging intended to be used up immediately after opening, and finally reclosable one-day packaging. Eye drop dispensers should be economical, provide the longest possible shelf life of the solution without preservatives, and allow an easy application with precise eye targeting and quantity dispensing. If they are recyclable, they will also benefit the environment. Secondly, self-instillation of eye drops is the most common method of drug delivery in the treatment of various ocular conditions, therefore a properly conducted procedure largely determines the effectiveness of treatment. In this respect, eye drop dispensing aids could be a very useful tool to facilitate application. It has been shown that poor application of eye drops is very often associated with old age, poor vision, and limited manual dexterity of patients. These patients in particular require a simplified treatment regimen and medical devices to support application. Therefore, the adaptation and evolution in the delivery and application of known and commonly used preparations in ophthalmic therapy are as important as innovations in this field. The proposed additional attachments and aids should be easy to assemble and use with the currently available packaging. It is expected that the proposed solutions in the field of packaging technology and application aids will significantly improve patients' comfort, safety, and thereby patient compliance, which will result in increased therapeutic effectiveness.

Keywords: eye drops, application, preservatives, single-dose packages.

© Farm Pol, 2021, 77 (9): 562-570

Adres do korespondencji

Eliza Wolska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska; e-mail: eliw@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.09.06

Zaakceptowano: 2021.11.23

Opublikowano on-line: 2021.11.30

DOI

10.32383/farmpol/144185

ORCID


Eliza Wolska (ORCID iD: 0000-0003-3536-0148)

Agata Kupiec (ORCID iD: 0000-0002-4128-8130)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

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

Wstęp

Najczęściej spotykaną formą leków okulistycznych na świecie są krople do oczu. Preparaty te stanowią nawet 75–95% wszystkich formuляcji okulistycznych [1, 2]. Skuteczna terapia chorób oczu wymaga nie tylko właściwie dobranej substancji leczniczej, podanej w odpowiedniej postaci leku, ale także regularnego stosowania. Aplikacja kropli do worka spojówkowego lub na powierzchnię gałki ocznej dla wielu pacjentów może być kłopotliwa [1]. Podobnie problematyczne staje się przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza w chorobach przewlekłych, wymagających długotrwałego stosowania leku [3]. Wśród najczęściej wymienianych przyczyn niestosowania się przez pacjentów do zaleceń związanych ze stosowaniem leków do oczu jest politerapia i trudności z zachowaniem reżimu stosowania kropli, ale także czynniki zależne od pacjenta. Do takich można zaliczyć: nasilające się z wiekiem problemy ze wzrokiem, sprawnością manualną czy pamięcią, brak wsparcia ze strony bliskich, brak motywacji pacjenta do stosowania kropli oraz brak właściwej edukacji umożliwiającej pacjentowi dostosowanie się do stawianych mu wymagań [3–5]. Negatywny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich ma także słaba tolerancja leczenia i pogarszająca się jakość życia pacjenta. Mogą one wynikać z działań niepożądanych stosowanych leków, związanych z obecnością środków konserwujących, nadmiernym stosowaniem leków czy brakiem właściwego efektu leczniczego i satysfakcji z terapii [3]. Przy problemach z trafieniem kroplą do worka spojówkowego pacjenci często powtarzają czynność, w rezultacie aplikując jednorazowo nawet kilka kropli leku, w tym część na powiekę i policzek.

Z powyższych powodów, pomimo że krople do oczu w lecznictwie stosowane są od dawna, wiele firm wciąż poszukuje sposobów na ulepszenie swoich produktów. Obecnie, dwoma istotnymi kierunkami rozwoju technologicznego w zakresie preparatów kropli do oczu są, po pierwsze, nowe rozwiązania, które umożliwiłyby zaprojektowanie i wytworzenie preparatów niezawierających środków konserwujących, a po drugie, projektowanie urządzeń i opakowań, które ułatwiłyby prawidłowe dozowanie kropli do oczu przez pacjenta.

Celem niniejszego opracowania jest zapoznanie czytelnika z aktualnymi kierunkami rozwoju leków do oczu. Wydaje się to istotne zarówno dla aptekarza, który bezpośrednio doradza pacjentowi „przy pierwszym stole”, jak również farmaceuty-nauczyciela młodych adeptów sztuki farmaceutycznej. Dlatego też przedstawione opracowanie zawiera szeroki zakres rozwiązań, począwszy od

nowości możliwych do zastosowania w recepturze aptecznej, przez prezentację rozwiązań ułatwiających dobór preparatów do indywidualnych potrzeb pacjenta, po tematykę innowacji znajdujących się dopiero na etapie rozwoju i wdrażania.

Krople do oczu bez dodatku środków konserwujących – rozwiązania konstrukcyjne

Preparaty w opakowaniach wielodawkowych, zawierające wodę jako rozpuszczalnik (z wyjątkiem tych produktów, w których substancja czynna wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe), powinny zawierać dodatek środków konserwujących. Zapewnia to jałowość produktu po jego otwarciu w trakcie nieaseptycznego użytkowania przez pacjenta. Związki te mogą destabilizować film łzowy, a tym samym przyspieszać parowanie wody z powierzchni oka, przy dłuższym stosowaniu prowadząc do zespołu suchego oka. Niekorzystnym efektem obecności środków konserwujących w stosowanych przewlekle preparatach kropli do oczu może być także podrażnienie oka powodujące dyskomfort, reakcje alergiczne, łzawienie i przyspieszone wymywanie leku z miejsca aplikacji [3]. Wyniki badań klinicznych wskazują na bezpośrednią korelację pomiędzy obecnością środków konserwujących w lekach do oczu a wystąpieniem skutków ubocznych długotrwałego leczenia, takich jak podrażnienie, przewlekłe zapalenie, a nawet zwłóknienie w obrębie struktur oka [6].

W celu ograniczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem środków konserwujących wprowadzono nowoczesne typy opakowań wielodawkowych o specjalnych konstrukcjach (opakowania typu Abak, Comod, Novelia, OSD) [7–9]. Budowa takich opakowań została już opisana w „Farmacji Polskiej” [8]. Jest ona oparta o filtry wyjaławiające, zawory jednokierunkowe, posrebrzane elementy oraz system dwóch pojemników i uniemożliwia przedostawanie się mikroorganizmów ze środowiska zewnętrznego do opakowania, pomimo wielokrotnego pobierania przez pacjenta. Opakowania wielodawkowe z kroplami do oczu bez dodatku substancji konserwujących są niezwykle korzystnym rozwiązaniem, szczególnie dla pacjentów stosujących leki do oczu w chorobach przewlekłych. Ponadto, wśród pacjentów przyjmujących leki bez środków konserwujących w składzie, zaobserwowano poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jakości życia pacjentów [6].

Dodatkową zaletą tego rodzaju opakowań jest także dłuższy niż zwykle okres trwałości. Tradycyjne krople do oczu po otwarciu opakowania

mogą być stosowane zwykle przez 28 dni, co jest ustalane na podstawie farmakopealnego badania skuteczności ochrony przeciwdrobnoustrojowej [1]. Tymczasem opakowanie typu Comod, według producenta, pozwala zachować jałowość kropli do oczu nawet przez 6 miesięcy od otwarcia, a opakowania typu Abak, Novelia i OSD przez 2–3 miesiące od pierwszego użycia (w zależności od rodzaju preparatu) [7].

Niestety rozwiązania konstrukcyjne w pojemnikach wielodawkowych, umożliwiające wytworzenie leku niezawierającego substancji konserwujących, przekładają się na wzrost ceny opakowania, a przez to na cenę produktu końcowego. Dlatego tego typu rozwiązania technologiczne częściej wykorzystywane są w wyrobach medycznych niż w produktach leczniczych (krople do oczu – np. preparaty sztucznych łez zawierające w składzie roztwory polimerów lub soli czasami wprowadzane są do obrotu nie jako zarejestrowane produkty lecznicze, tylko jako, zgłaszane do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, wyroby medyczne). Zwiększona złożoność proponowanych rozwiązań nie pozostaje bez konsekwencji także w aspekcie łatwości użytkowania i stosowania takich opakowań przez pacjenta. Przykładem może być zasadniczo odmienny sposób dozowania kropli z opakowania typu Comod, wymagający naciśnięcia dna pojemnika w kierunku dozowania (w stronę oka) w trakcie aplikacji, zamiast klasycznego ściśnięcia buteleczki, co dla wielu pacjentów, zwłaszcza o ograniczonej sprawności manualnej, może okazać się bardzo trudne.

Drugim sposobem na stosowanie bezpiecznych, niekonserwowanych kropli do oczu jest użycie opakowań jednorazowych tzw. minimisów. Minimisy są to małe zakraplacze jednodawkowe z tworzywa sztucznego (najczęściej polipropylenu),

w których znajduje się niewielka objętość preparatu (0,2–0,5 ml). Takie rozwiązanie jest w pełni skuteczne z punktu widzenia braku ryzyka skażenia preparatu i zanieczyszczeń krzyżowych, przy jednoczesnej nieobecności jakichkolwiek środków konserwujących.

Zgodnie z „Farmakopeą Polską” okres przydatności do użycia kropli do oczu niezawierających środków konserwujących, po pierwszym otwarciu pojemnika, określany jest na 24 godziny. W praktyce, po otwarciu pojedynczego opakowania, krople należy zaaplikować natychmiast, a następnie wyrzucić opakowanie jednodawkowe (minims), nawet jeśli zawiera niewykorzystane resztki preparatu. Takie postępowanie podyktowane jest brakiem możliwości ponownego zamknięcia ampulki z tworzywa sztucznego, co stwarza ryzyko skażenia mikrobiologicznego jej zawartości. W tej sytuacji porównanie opakowań jedno- i wielodawkowych, zarówno z ekonomicznego, jak i technologicznego punktu widzenia wypada na niekorzyść minimisów. Dzieje się tak ze względu na straty czasami nawet znacznych ilości preparatu niewykorzystanego (w zależności od początkowej objętości kropli w minimisie), w porównaniu z ilością podaną do oczu (zwykle po 1 kropli do każdego oka). Efekt ten jest tym bardziej niepożądany, gdy w składzie wyrzucanego preparatu znajdują się substancje silnie działające. Sytuacja ta nie dotyczy minimisów z możliwością zamknięcia. Takie mini-pojemniki (stosowane w przemyśle farmaceutycznym), opisywane na przykład jako *reclosable vials*, pozwalają na wykorzystanie ich zawartości (bez dodatku środków konserwujących) w ciągu 1 dnia.

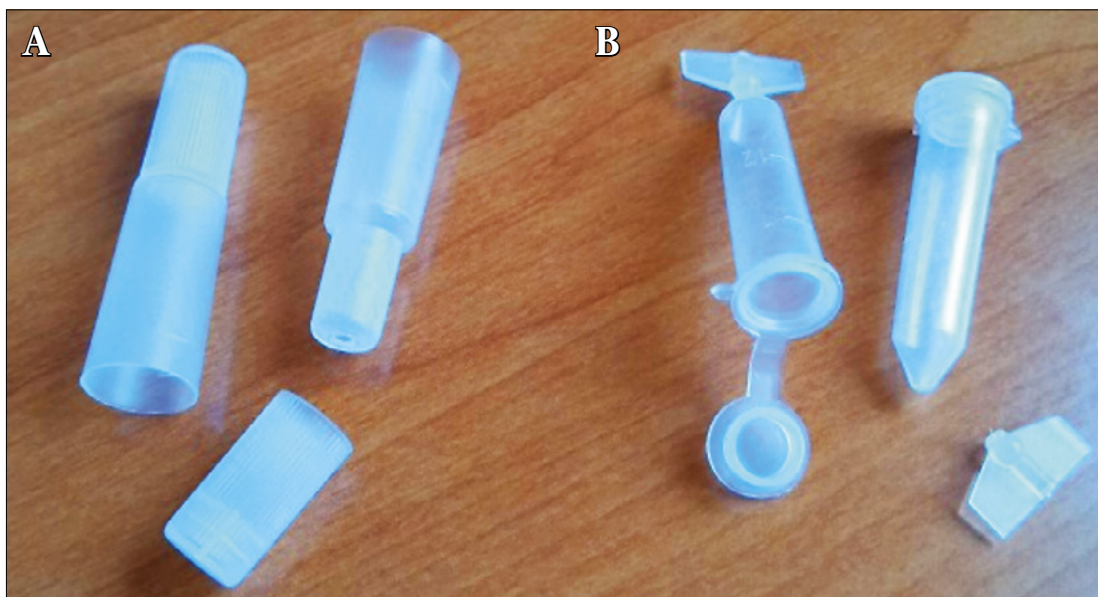
Przykładem takiego opakowania, zaproponowanym przez firmę Tekni-Plex w celu rozwiązania opisanych problemów, jest zaprojektowany dwuczęściowy zakraplacz z nakrętką umożliwiającą jego ponowne zamknięcie (**rycina 1**) [10]. Opcja wielokrotnego zamykania (ang. *recloseable options*) zmienia formę opakowania jednostkowego z jednorazowego użytku na opakowanie typu *daily dose container* do zastosowania więcej niż jednokrotnego (oczywiście w ograniczonym czasie – 1 dzień). Takie rozwiązanie pozwala nie tylko na wykluczenie ze składu środków konserwujących, ale także na lepsze wykorzystanie leku znajdującego się w takim opakowaniu, zgodnie z przewidywanym okresem trwałości kropli do oczu.

Opisane opakowania jednostkowe formowane są wtryskowo i dostępne do napełniania. Nie wykorzystują więc tradycyjnej technologii blow-fill-seal [10, 11]. Skutkuje to według producentów wieloma zaletami i korzystnymi cechami opakowania, takimi jak: wyższy poziom precyzji i kontroli jakości; atrakcyjniejszy wygląd (bez nierównych,



Rycina 1. Minimsy z możliwością ponownego zamknięcia firmy Tekni-Plex. (Źródło: <http://tekni-plex.com>; P. Gavigan) [11].

Figure 1. Tekni-Plex resealable unit-dose packaging. (Source: <http://tekni-plex.com>; P. Gavigan) [11].



Rycina 2. Minimsy do zgrzewania po napełnieniu (A) oraz zamykane minizakraplacze (B).

Figure 2. The unit-dose packaging to be sealed after filling (A) and the snap-on mini-droppers (B).

szorstkich krawędzi), z otworem o powtarzalnej wielkości, zapewniającym jednolite dozowanie leku; elastyczną konstrukcją umożliwiającą ponowne zamknięcie; wykorzystanie do produkcji materiałów barierowych przy jednoczesnym uzyskaniu ścianek pojemnika o bardziej jednolitej grubości [11].

Pojemniki jednodawkowe leków do oczu stosowane są nie tylko w przemyśle farmaceutycznym. W warunkach aptecznych również możliwe jest sporządzenie kropli do oczu w minimsach w celu wyeliminowania substancji konserwujących ze

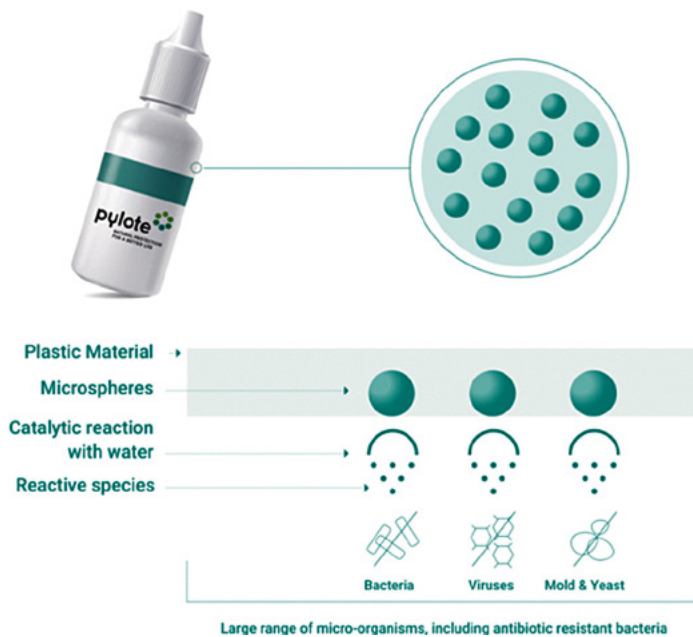
składu leku. Opakowania jednodawkowe są obecnie powszechnie stosowane w recepturze aptecznej. Pierwsza postać sterylnych, 1 ml minimsów (**rycina 2A**) zawierała co prawda „zamknięcie” przypominające kształtem nakrętkę bez gwintu, jednak po napełnieniu lekiem wymagała statywu dociskającego i lampy lutowniczej do zgrzania brzegów pojemników [7, 12]. Obecnie posiadanie zgrzewarki nie jest konieczne, ponieważ wprowadzone zostały jałowe (wyjaławiane parami tlenu etylenu) tzw. minizakraplacze jednodawkowe, przypominające probówki typu Eppendorf (**rycina 2B**). Wykonane z tworzywa sztucznego (LDPE) pojemniki o pojemności 1 ml po napełnieniu „zatrząskuje” się odpowiednim zamknięciem [13].

Nowym rozwiązaniem, już dostępnym w recepturze aptecznej, jest wielodawkowa butelka do kropli ocznych niewymagających dodatku środków konserwujących (**rycina 3**) [14]. Opakowanie to



Rycina 3. Jałowa, wielodawkowa butelka – opakowanie do kropli do oczu bez dodatku środków konserwujących, sporządzanych w recepturze aptecznej. (Źródło: <https://amapack.pl/>) [14].

Figure 3. Sterile, multi-dose bottle – packaging for eye drops without the addition of preservatives, compounded in the pharmacy. (Source: <https://amapack.pl/>) [14].



Rycina 4. Opakowanie kropli do oczu z ceramicznymi mikrosferami i mechanizm technologii przeciwdrobnoustrojowej Pylote. (Źródło: <http://pylote.com>; Pylote Company) Photo Credit & Diagram from Pylote [6].

Figure 4. Ceramic microspheres eye drop packaging and mechanism of Pylote antimicrobial technology. (Source: <http://pylote.com>; Pylote Company) Photo Credit & Diagram from Pylote [6].

wykorzystuje opatentowaną technologię odpowietrzania przez cienką, ale nieporowatą membranę. Technologia ta nazywana PureFlow® jest już stosowana w opakowaniach Novelia, wykorzystywanych podczas przemysłowej produkcji kropli do oczu. Butelka jest jałowa i posiada zawór zapobiegający dostawianiu się powietrza do wnętrza opakowania przy aplikacji. Ze względu na jednokierunkowy przepływ roztworu, rozdzielony od przepływu powietrza [8], wyrównanie ciśnienia w butelce (bez skażenia mikrobiologicznego jej zawartości) następuje przez silikonową membranę, umożliwiającą dyfuzję powietrza (nieprzepuszczalna dla mikroorganizmów). W przeciwieństwie do stosowanych w opakowaniach kropli do oczu filtrów 0,2 μm , membrana ta filtruje powietrze przepuszczając jedynie cząsteczki gazu, które kompensują podciśnienie wewnątrz opakowania. Dostępne butelki o pojemności 5 ml przeznaczone są do roztworów wodnych. Butelka nie posiada tradycyjnego zakraplacza, co wymaga poinstruowania pacjenta. Kropla wydostaje się przez końcówkę zaworu dozującego, wyróżnioną niebieskim kolorem w celu ułatwienia precyzyjnej aplikacji.

Wkrótce dostępna będzie również 10 ml sterylne butelka wielodawkowa z pompką dozującą oraz boczną wypustką ułatwiającą aplikację, przeznaczoną do kropli (także o zwiększonej lepkości) do oczu, uszu lub nosa.

Krople do oczu bez dodatku środków konserwujących – rozwiązania technologiczne

Zupełnie odmienny i innowacyjny sposób zapewnienia jałowości kroplom do oczu w opakowaniach wielodawkowych zaproponowała i wprowadziła francuska firma Pylote. Stworzona przez nią technologia opiera się na wprowadzeniu do tworzywa, z którego wykonane jest opakowanie (butelka), opatentowanych mineralnych mikrosfer (rycina 4) zsyntetyzowanych w jednoetapowym procesie produkcyjnym, zgodnym z zasadami zielonej chemii (nazwanym Pyrolyse Pulvérisée®). Eliminuje to konieczność dodania jakichkolwiek substancji (środków konserwujących) do leku. W skład mineralnych mikrosfer wchodzi tlenki metali (cynku i magnezu), a ich wielkość wynosi 1 μm [15]. Producent zapewnia, że takie rozwiązanie jest zgodne ze standardami COSMOS (*COSMETIC Organic and Natural Standard*), jak również z Farmakopeą Europejską, Amerykańską, Brazylijską i Japońską oraz z rozporządzeniem Komisji Europejskiej nr 10/2011 w sprawie materiałów przeznaczonych do kontaktów z żywnością [6]. Skład mikrosfer, ich wielkość, struktura oraz gęstość podlegają dokładnej kontroli na etapie wytwarzania.

Działanie mikrosfer związane jest z wytwarzaniem reaktywnych form, głównie rodników hydroksylowych, na powierzchni cząstek, które powodują dezorganizację błony komórkowej drobnoustroju. Działanie to zachodzi na granicy faz, pomiędzy preparatem a tworzywem opakowania, gdyż mikrosfery nie uwalniają się do roztworu. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa została wykazana w stosunku do bakterii Gram ujemnych, Gram dodatnich, a także wobec szczepów wykazujących nabytą oporność na antybiotyki i niektóre wirusy [15]. Producent zapewnia, że aktywność mikrosfer jest w pełni utrzymana, niezależnie od warunków przechowywania, przez co najmniej cztery lata. Zastosowana technologia nie tylko chroni zawartość przed skażeniem, ale przede wszystkim gwarantuje utrzymanie końcówki opakowania w czystości. Jest to ważna zaleta, gdyż w badaniach klinicznych, wskazujących na zanieczyszczenie produktów okulistycznych, znaczna część zanieczyszczeń jest wykrywana właśnie w końcówkach zakraplacza (od 70 do 100% preparatów). Przyczyną jest najczęściej kontakt końcówki zakraplacza z powiekami, spojówkami lub łzami w czasie aplikacji.

Firma Pylote przekonuje, że w celu zastosowania mikrosfer w produkcji nie będą potrzebne żadne zmiany w procesie produkcji przemysłowej

(modyfikacja konstrukcji pojemników czy zmiana sposobu ich napełniania). Ma to zapewnić fakt, że mikrosfery są w pełni zintegrowane z materiałami opakowania (inkorporowane do tworzywa sztucznego – np. polietylenu czy polipropylenu przed procesem formowania) i nie migrują do produktu [6, 15].

Producent przeprowadził badania zgodności, umieszczając zakraplacze do oczu z mikrosferami Pylote, wypełnione roztworami testowymi lub preparatami komercyjnymi w warunkach długotrwałych i przyspieszonych testów starzenia. Ilości mikrosfer wykrytych w badanych formuacjach były znikome albo poniżej progów oznaczalności. Ponadto, nie wykryto zmian właściwości fizyko-chemicznych roztworów umieszczonych w pojemnikach (pH, osmolarność, przewodność itp.). Inne badania również wykazały, że obecność mikrosfer w opakowaniach nie ma wpływu na adsorpcję leku na powierzchniach opakowania ani na pojawienie się jakichkolwiek utlenionych produktów w formuacjach [6]. Ponadto, kontrola porównawcza opakowań bez i z mikrosferami nie wykazała różnic pod względem masy, grubości, szczelności, dopasowania, użytkowania czy wielkości kropli.

Zaletą opracowanej przez Pylote technologii jest umożliwienie utrzymania czystości mikrobiologicznej prostych, wielodawkowych opakowań, takich jak trzyczęściowe butelki z zakraplaczem do oczu, bez umieszczania w opakowaniach dodatkowych części (specjalnych filtrów, zaworów), podwójnych pojemników czy jonów srebra. Producent deklaruje, że pojemniki z mineralnymi mikrosferami zachowują zdolność do recyklingu, co może mieć pozytywny wpływ na środowisko poprzez zmniejszenie ilości wytwarzanych odpadów [6]. Z drugiej strony, powszechne zastosowanie technologii Pylote w opakowaniach produktów leczniczych z substancjami aktywnymi wydaje się być ograniczone, szczególnie dla reaktywnych substancji czynnych wrażliwych na proces utlenienia, ze względu na mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego mikrosfer.

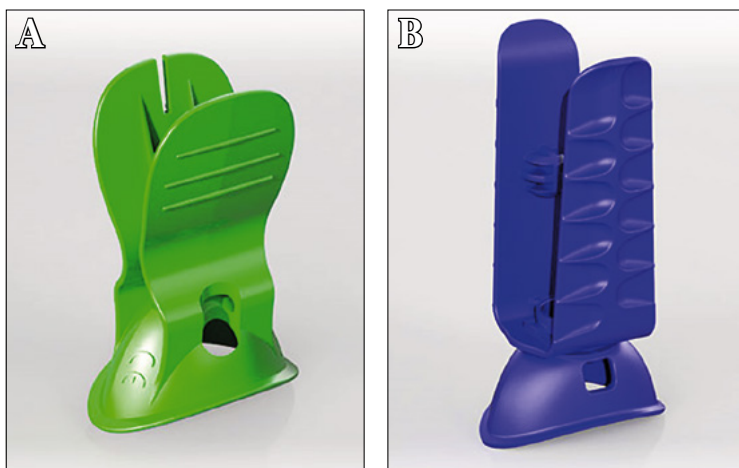
Rozwiązania konstrukcyjne w opakowaniach ułatwiające aplikację kropli do oczu

Jak już wspomniano, prawidłowa technika aplikacji kropli do oczu jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na skuteczność farmakoterapii. Niewłaściwe podawanie leku może skutkować nie tylko niepowodzeniem kuracji, ale także podrażnieniem lub zakażeniem na skutek na przykład dotykania końcówką zakraplacza bezpośrednio do oka.

Dlatego też drugim wspomnianym kierunkiem rozwoju technologicznego w zakresie kropli do oczu jest poszukiwanie rozwiązań mających na celu ułatwienie pacjentowi aplikacji leku, a przez to poprawę dokładności dawkowania kropli. Potrzeba rozwoju takich rozwiązań może wynikać z faktu, że istnieje duża grupa pacjentów, którzy mają trudności z prawidłowym użyciem tradycyjnych opakowań, na przykład z „trafieniem” kroplą do oka, czy ze zwykłym ściśnięciem buteleczki lub opakowania jednodawkowego. W takiej sytuacji kolejne próby podania kropli mogą skutkować wystąpieniem działań niepożądanych lub przedwczesnym zużyciem leku. Dostępne dane literaturowe wskazują, że pacjenci stosunkowo słabo radzą sobie z wkraplaniem kropli do oczu, a „narzędzia” pomagające pacjentom w podawaniu leku i zmniejszające ryzyko bezpośredniego kontaktu opakowania z okiem są bardzo pomocne [4].

Przykładem takiej konstrukcji może być urządzenie AutoDrop firmy Owen Mumford, które umożliwia pacjentom łatwe samodzielne podawanie kropli do oczu, poprawia komfort i możliwość aplikacji kropli przy pierwszej próbie. Ma postać nasadki, którą można zastosować w połączeniu z buteleczką kropli do oczu różnych preparatów. Konstrukcja AutoDrop po umieszczeniu bezpośrednio nad okiem delikatnie przytrzymuje dolną powiekę, zapobiegając tym samym mrużeniu w czasie aplikacji i umożliwiając dostarczenie kropli we właściwe miejsce, dzięki lokalizacji końcówki zakraplacza centralnie nad okiem [16]. Firma Owen Mumford zaprojektowała również AutoSqueeze, który przymocowany do opakowania kropli do oczu, stanowi ergonomiczny uchwyt oraz dźwignię do dociskania butelki. AutoSqueeze ma za zadanie pomóc osobom z zaburzeniami ruchowymi używać samodzielnie krople do oczu i może być stosowany niezależnie lub w połączeniu z AutoDrop [16]. Obydwie nasadki są wielokrotnego użytku. Według deklaracji producenta AutoDrop można także autoklawować w cyklu niskiego ciśnienia przez 30 min (podciśnienie około 48 kPa, temp. 80°C; zastosowanie takich warunków pozwala na zabicie form wegetatywnych bakterii). Jest to korzystne pod względem zastosowania dla wielu pacjentów, na przykład na oddziale szpitalnym.

Inną firmą, która opracowała podobne nasadki, ułatwiające umieszczenie pojemnika z lekiem centralnie nad okiem oraz dozowanie kropli do oczu jest firma Santen. Niestety opisane nasadki zostały opracowane wyłącznie do użytku w połączeniu z produktami leczniczymi tego producenta. Nakładka Dropaid nadaje się zarówno do stosowania z produktami umieszczonymi



Rycina 5. Nasadka Dropaid do stosowania z opakowaniami jednodawkowymi: Dropaid® single-dose (A), oraz wielodawkowymi bez konserwantów: Dropaid® multidose (B). (Źródło: <http://santen.eu>) [17].

Figure 5. Dropaid aid for use with single-dose containers: Dropaid® single-dose (A), and multi-dose containers without preservatives: Dropaid® multidose (B). (Source: <http://santen.eu>) [17].



Rycina 6. DropAid: nakładka ułatwiająca nie tylko otwieranie butelki, ale także aplikację kropli do oczu.

(Źródło: <https://www.gerresheimer.com>) [18].

Figure 6. DropAid: an eye drop attachment facilitates not only the opening of the bottle, but also the application of eye drops.

(Source: <https://www.gerresheimer.com>) [18].



Rycina 7. GentleDrop™: nakładka na butelkę ułatwiająca podawanie kropli do oczu. (Źródło: <https://www.dropbetter.com/>) [21].

Figure 7. GentleDrop™: bottle attachment facilitates the application of eye drops. (Source: <https://www.dropbetter.com/>) [21].

w wielodawkowych pojemnikach bez konserwantów (Dropaid® multidose) (rycina 5A), jak również z preparatami w opakowaniach jednodawkowych (Dropaid® single-dose) (rycina 5B) [17]. W porównaniu z podobnymi nakładkami, pozwalają na dokładne pozycjonowanie nad okiem z łatwą kontrolą uchwytu dźwigni wyciskającej kroplę. Są szczególnie przydatne dla pacjentów ze słabymi dłońmi lub palcami o małej sile nacisku.

Jeszcze szerszy zakres rozwiązań zaproponowała firma Gerresheimer, produkująca opakowania z tworzywa sztucznego do zastosowań farmaceutycznych i medycznych oraz systemy podawania leków [18]. Innowacja w formie nasadek pasujących na standardowe butelki kropli do oczu stanowi pomoc w użytkowaniu tej tradycyjnej postaci leku. Proponowane rozwiązania nie tylko ułatwiają aplikację przez właściwe usytuowanie butelki nad okiem (nakładka na szyjkę butelki z kroplami), ale także pomagają pacjentom w łatwym otwieraniu butelek (rycina 6). Po nałożeniu odpowiedniej nakładki DropAid na górną część butelki (służy do tego okrągły otwór w centralnej części nasadki dopasowany do nakrętki butelki) jej otwarcie staje się możliwe przy niewielkim nacisku i wysiłku, co jest istotne dla starszych pacjentów. Gdy tę samą nasadkę umieści się pionowo na szyjce otwartej już butelki (za pomocą półkolistego nacięcia), z częścią w kształcie półksiężyca skierowaną ku górze, można ją stabilnie oprzeć z boku oka w celu ułatwienia podania kropli [18, 19].

Za ciekawe rozwiązanie można również uznać urządzenie znajdujące się jeszcze na etapie rozwoju, służące do podawania kropli z wykorzystaniem nasadki opierającej się na grzbiecie nosa (ang. *the nose-pivoted drop delivery device*), w celu stabilizacji końcówki butelki nad powierzchnią oka bez przesłaniania osi widzenia (rycina 7). Przystawka usprawniająca zakraplanie kropli do oczu





Rycina 8. Elektroniczna przystawka e-Novelia przeznaczona do korzystania w połączeniu z wielodawkowym opakowaniem kropli do oczu Novelia, nie wymagającym dodatku środków konserwujących (A). System zielonych i czerwonych diod umieszczonych w górnej części nasadki, optymalizujących położenie zakraplacza przed aplikacją (B). (Źródło: <http://drug-dev.com>) [23].

Figure 8. e-Novelia: electronic add-on works in combination with preservative-free multidose eye dropper Novelia (A). A system of green and red diodes located in the upper part of the attachment, optimizing the position of the dropper before application (B). (Source: <http://drug-dev.com>) [23].

(GentleDrop™) opracowana została przez klinycystów [20, 21]. Ma postać jednoczęściowej, silikonowej przystawki, składającej się z tulejki umieszczonej na grzbiecie nosa, połączonej z oprawką w formie rękawa na butelkę z kroplami. W pozycji pionowej urządzenie ma 55 mm wysokości i 30 mm szerokości i pasuje do butelek o regularnym kształcie, średnicy 25 mm i pojemności od 5 ml do 15 ml [20]. Nakładka została zaprojektowana w taki sposób, aby po stabilizacji opakowania z kroplami kierowała końcówkę butelki ukośnie pod kątem, a nie prostopadle w stronę oka [21]. Przez cały czas aplikacji przystawka nie dotyka oczodołu ani nie zakrywa oka. Elastyczny silikon nie zmienia znacząco siły nacisku, wymaganej do zakroplenia kropli do oczu.

Połączeniem idei opakowania wielodawkowego o konstrukcji niewymagającej dodatku środków konserwujących z nakładką ułatwiającą aplikację jest opakowanie Novelia z nakładką e-Novelia firmy Nemera (**rycina 8**) [22, 23]. Na uwagę zasługuje szczególnie elektroniczna oprawka e-Novelia na buteleczkę z kroplami, która nie tylko unieruchamia opakowanie w odpowiedniej pozycji ułatwiającej aplikację, tak jak w zwykłych nakładkach, ale również kontroluje za pomocą zielonych i czerwonych diod osadzonych w zamknięciu nakładki (**rycina 8B**) poprawne umiejscowienie końcówki dozującej nad gałką oczną. Niewłaściwa aplikacja wykrywana jest przez nasadkę e-Novelia i sygnalizowana przez specjalny alarm. Ponadto, zainstalowanie odpowiedniej aplikacji na smartfonie umożliwia połączenie z układem elektronicznym urządzenia i uzyskiwanie przez użytkownika wielu dodatkowych informacji [8]. Elektroniczna przystawka e-Novelia jest innowacyjnym urządzeniem wykorzystującym nowoczesną technologię, dzięki czemu oferuje pacjentom niedostępne dotychczas funkcje, których nie mogły zapewnić standardowe nasadki mechaniczne.

Przedstawione w niniejszym artykule rozwiązania, dotyczące aplikacji leków do oczu, i technologie pozwalające na wyeliminowanie środków konserwujących ze składu kropli, znajdują się na różnym etapie zaawansowania – od powszechnego zastosowania, po koncepcje dopiero proponowane do wdrożenia. Ze względu na coraz większą złożoność zarówno samych substancji czynnych, jak również postaci leku opracowywanych i wdrażanych do zastosowania w lecznictwie, a także starania podejmowane w kierunku zwiększenia *compliance* pacjentów, poprzez ułatwienia w zakresie stosowanej farmakoterapii, wszystkie opisane produkty należy uznać jedynie za kolejny krok w rozwoju opakowań, aplikatorów i innowacji w dziedzinie okulistyki.

Podsumowanie

Celem wykonanego przeglądu było zapoznanie przede wszystkim fachowego personelu – aptekarzy i farmaceutów – z nowoczesnymi rozwiązaniami proponowanymi w zakresie opakowań kropli do oczu i urządzeń ułatwiających aplikację, zarówno w przemyśle, jak i recepturze aptecznej. Wybrano technologie i projekty już dostępne, jak również wdrażane, z którymi wkrótce będzie można spotkać się w praktyce, lub znajdujące się dopiero na etapie rozwoju. Opisano zarówno rozwiązania technologiczno-konstrukcyjne mające wpływ na skład preparatu, jak i opakowania dostępne do receptury aptecznej, czy wreszcie urządzenia ułatwiające aplikację kropli do oczu. Uzasadnieniem podjętego tematu były dane literaturowe potwierdzające bezpośredni wpływ na skuteczność farmakoterapii u pacjentów stosowania opisanych rozwiązań. Ideą artykułu nie było promowanie żadnego konkretnego preparatu/wyrobu, a jedynie zebranie i dostarczenie merytorycznej informacji na temat technologii czy też dostępnej

wiedzy o względach aplikacyjnych (łatwiejsze, trudniejsze do zastosowania przez pacjenta). Mamy nadzieję, że zebrane informacje pozwolą nie tylko na poszerzenie wiedzy, ale także ułatwią farmaceutom podejmowanie decyzji w swojej codziennej praktyce.

Piśmiennictwo

1. Grzybowski A., Okulistyka. Edra Urban i Partner, Wrocław (2018).
2. Kumarl S, Bhowmik D, Paswan S, Srivastava S. Recent challenges and advances in ophthalmic drug delivery system. *Pharma J.* 2012; 1(4).
3. Gaciong Z, Kardas P. Nieprzeżyczenie zaleceń terapeutycznych, od przyczyn do praktycznych rozwiązań. Naukowa Fundacja Polpharmy, Warszawa (2015).
4. Mehuys E, Delaey C, Christiaens T, et al. Eye drop technique and patient-reported problems in a real-world population of eye drop users. *Eye* 34, 2020; 1392–1398.
5. Choy BNK, Zhu MM, Pang JCS, et al. Factors associated with poor eye drop administration technique and the role of patient education among Hong Kong elderly population. *J. Ophthalmol.* 2019.
6. A new generation of ophthalmic products with Pylote eco-friendly protection offers improved safety & comfort for patients. Drug Development & Delivery: Dostępne w internecie <https://drug-dev.com/a-new-generation-of-ophthalmic-products-with-pylote-eco-friendly-protection-offers-improved-safety-comfort-for-patients/>. Dostęp 1.03.2021.
7. Sznitowska M. Farmacja stosowana. Technologia postaci leku. PZWL, Warszawa 2017.
8. Niwiński K, Jachowicz R. Innowacyjne rozwiązania technologiczne w zakresie preparatów do oczu. *Farm. Pol.* 2019; 75(4): 219–223.
9. <https://www.nemera.net/products/ophthalmic/novelia/>. Dostęp 1.03.2021.
10. Unit Dose Packaging, LF of America. Dostępny w internecie <https://www.lfofamerica.com/product/unit-dose-packaging/>. Dostęp 1.03.2021.
11. Gavigan P. Tekni-Plex exhibits unit-dose pharma packaging solutions, new films for medical devices at Pack Expo Las Vegas. Aug 14, (2019). Dostępne w internecie <https://tekni-plex.com/2019/08/14/tekni-plex-exhibits-unit-dose-pharma-packaging-solutions-new-films-for-medical-devices-at-pack-expo-las-vegas/>. Dostęp 1.03.2021.
12. <https://sklep.farfar.pl/opakowania-do-lekow/160-sterylne-minimsy-1ml-10szt.html>. Dostęp 1.03.2021.
13. Minizakraplacz jednodawkowy, zamykany, jałowy Eprus® 1 ml. Dostępne w internecie <https://eprus.pl/zakraplacz-jednodawkowy-eprus-50szt,3,2175,1792>. Dostęp: 1.03.2021.
14. Butelka sterylna 5 ml do kropli z wewnętrznym systemem zachowującym jałowość (roztwory wodne), Amapack. Dostępne w internecie <https://amapack.pl/produkt/butelka-sterylna-5-ml-z-wewnetrznym-systemem-wyjawiania-roztwory-wodne/>. Dostęp 31.08.2021.
15. 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.
16. <https://www.owennumford.com/en/medical-devices/eye-care/autodrop-autosqueeze>. Dostęp 1.03.2021.
17. <https://www.santen.eu/our-scientific-focus/technologies>. Dostęp 1.03.2021.
18. Gerresheimer launches an eye opener for easy use of eye droppers. Dostępne w internecie <https://www.gerresheimer.com/en/company/newsroom/product-event-news/detail/gerresheimer-launches-an-eye-opener-for-easy-use-of-eye-droppers>. Dostęp 1.03.2021.
19. Siew A. Highlights at Pharmapack Europe 2015. *Pharmaceutical Technology Europe* 27 (2015). Dostępne w internecie <https://www.pharmtech.com/view/highlights-pharmapack-europe-2015>. Dostęp 1.03.2021.
20. Sanchez FG, Mansberger SL, Kung Y, Gardiner SK, Burgoyne CF, Cunningham ET, Rees JP, Jones EP, Kinast RM. Novel eye drop delivery aid improves outcomes and satisfaction. *Ophthalmology Glaucoma* 2021; 1–7.
21. <https://www.dropbetter.com/>. Dostęp 1.08.2021.
22. https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Nemeras_eNovelia_ophthalmic_add-on_wins_award_at_CPhI_Worldwide_2018/148095. Dostęp 1.03.2021.
23. Nemera's e-Novelia® Ophthalmic Add-On Wins "Excellence in Pharma: Drug Delivery Devices" Award. Drug Development and Delivery. Dostępne w internecie <https://drug-dev.com/nemeras-e-novelia-ophthalmic-add-on-wins-excellence-in-pharma-drug-delivery-devices-award/>. Dostęp 1.03.2021.