

## **WERSJA 1: Tłumaczenie skrócone (Najważniejsze sekcje)**

**Tytuł: Mikrobiologiczna i chemiczna stabilność niekonserwowanych kropli do oczu z siarczanem atropiny w stężeniu 0.01% wag. (w/w) – badanie pilotażowe wpływu rodzaju dozownika i temperatury przechowywania na przestrzeni 12 tygodni codziennego stosowania po sporządzeniu leku**

### **1. Streszczenie (Abstract)**

- Postępująca krótkowzroczność u dzieci to bardzo powszechna dolegliwość na całym świecie.
- Jest ona często leczona za pomocą recepturowych kropli do oczu z siarczanem atropiny (AS\*) w niskiej dawce, bez dodatku środków konserwujących, aby uniknąć podrażnień i uczuleń.
- Istnieje zaskakujący brak danych dotyczących stabilności dozowników niezanieczyszczających się (CFD\* - contamination-free dispenser) stosowanych w trakcie użytkowania dla tego wielodawkowego leku recepturowego, co budzi niepewność wśród lekarzy i pacjentów w Europie.
- Celem badania było porównanie wpływu różnych rodzajów dozowników na stabilność chemiczną i mikrobiologiczną niekonserwowanych kropli do oczu z AS\* (0.01% w/w).
- Symulację zakraplania przeprowadzono w celu uzyskania informacji o stabilności mikrobiologicznej po 4 tygodniach za pomocą posiewu oraz, oddzielnie, po 12 tygodniach poprzez bezpośrednią inokulację, analizę HPLC i pomiary pH.
- W przypadku pojemników CFD\* nie stwierdzono zanieczyszczeń po 4, 8 ani 12 tygodniach użytkowania, gdy lek był przechowywany w temperaturze 23°C lub 4°C (w przeciwieństwie do próby kontrolnej).
- Zawartość AS\* utrzymała się w przedziale  $0.01 \pm 0.0002\%$  w/w po 12 tygodniach, wykazując wyższą stabilność chemiczną w 4°C, pomimo spadku pH.
- Test obciążeniowy potwierdził zdatność systemu CFD\*.
- Podsumowując, wykazano, że stosowanie dozowników CFD\* oraz przechowywanie w warunkach chłodniczych jest bezpieczne w przypadku recepturowych, niekonserwowanych kropli z AS\* przez 12 tygodni użytkowania.

### **2. Wstęp**

Stosowanie kropli z AS\* w niskiej dawce (0.01% w/w) do zwalczania postępującej krótkowzroczności zostało wprowadzone na zachodni rynek medyczny z Azji. Ponieważ na głównych rynkach brakuje gotowych, zarejestrowanych leków oftalmologicznych z AS\* w tym stężeniu, krople te są na co dzień sporządzane w aptekach szpitalnych lub

ogólnodostępnych. Z powodu skąpych danych naukowych krążą sprzeczne informacje na temat dopuszczalnego czasu użytkowania takiego leku, co utrudnia skuteczną i bezpieczną terapię długoterminową. Celem pracy było zbadanie chemicznej i mikrobiologicznej stabilności takich kropli w opakowaniach 10 mL w warunkach symulujących codzienne, 12-tygodniowe stosowanie przez pacjenta.

### 3. Materiały i Metody

- **Przygotowanie:** Krople (0.01% w/w) przygotowywano z 1% roztworu podstawowego rozcieńczonego izotoniczną solą fizjologiczną. Poddawano je filtracji sterylizującej pod łożą z przepływem laminarnym (LAF) i rozlewano do sterylnych butelek polietylenowych (CFD\* Novelia) oraz butelek z brązowego szkła (BG).
- **Symulacja użytkowania:** Pojemniki przechowywano w temperaturze pokojowej ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) oraz w lodówce ( $4 \pm 1^\circ\text{C}$ ) z ochroną przed światłem. Codziennie od poniedziałku do piątku wyciskano po dwie krople w celu symulacji dawkowania.
- **Badania mikrobiologiczne:** Obejmowały posiew agarowy w każdym z 4 pierwszych tygodni, a także inokulację bezpośrednią na pożywkę CASO wg Ph.Eur. po 4, 8 i 12 tygodniach. Przeprowadzono również Test Integralności Zamknięcia Końcówki (TSIT), świadomie brudząc aplikatory zawieszoną *E. coli*.
- **Badania fizykochemiczne:** Objętość AS\* oraz zanieczyszczeń/produktów rozkładu monitorowano za pomocą chromatografii HPLC. Wykonywano również pomiary pH i osmolalności.

### 4. Wyniki

- **Objętość i uwalnianie kropli:** Dozowniki tradycyjne (szklane z zakraplaczem BIIIR) wyzwały mniejsze masy kropli podczas samego potrząsania, natomiast systemy CFD\* dawały większą i bardziej powtarzalną dawkę przy każdej aplikacji.
- **Stabilność mikrobiologiczna (Posiew 1–4 tyg.):** W 1. i 2. tygodniu nie zaobserwowano zanieczyszczeń. W 3. tygodniu wykryto zanieczyszczenie bakteryjne w opakowaniach szklanych (BG) w  $23^\circ\text{C}$ . W 4. tygodniu dotyczyło to już również próbek BG w  $4^\circ\text{C}$ . Wszystkie próbki w opakowaniach CFD\* (Novelia) pozostały całkowicie wolne od zanieczyszczeń.
- **Stabilność mikrobiologiczna (Inokulacja 1–12 tyg.):** Badanie potwierdziło pełną sterylność w pojemnikach CFD\* po 4, 8 i 12 tygodniach w obu temperaturach. Opakowania szklane (BG) odnotowały zanieczyszczenie w każdym testowanym okresie.

- **Test TSIT:** Końcówki CFD\* poradziły sobie z celowym zanieczyszczeniem (*E. coli*), chroniąc jałowość pożywki wewnątrz, podczas gdy butelki BG uległy silnemu zakażeniu.
- **Stabilność chemiczna (HPLC i pH):** Nie wykryto żadnych produktów rozkładu, a stężenie AS\* po 12 tygodniach wynosiło wzorowe  $0.01 \pm 0.0002\%$  w/w. Leki z lodówki (4°C) miały zauważalnie wyższą stabilność chemiczną w 12. tygodniu. Wyjściowe pH wynosiło ok. 6. Podczas użytkowania pH obniżyło się w pojemnikach CFD\* o około 8% (23°C) i 10% (4°C), a w pojemnikach szklanych o około 14% (23°C) i 6% (4°C).

## 5. Wnioski (Conclusions)

Niekonserwowane krople z AS\* (0.01% w/w), przygotowywane na potrzeby terapii pediatrycznej, mogą być wytwarzane w warunkach aseptycznych przy użyciu wielodawkowych dozowników CFD\*. Potwierdzony 12-tygodniowy okres przydatności do użycia jest wysoce korzystny dla skutecznego, długotrwałego leczenia pacjentów. Rozwiązanie to ogranicza również produkcję odpadów ze sztucznego tworzywa. Ponieważ pH spada z biegiem czasu, w przyszłości rozwiązaniem mogłoby być dodawanie specjalnych układów buforujących, aby zminimalizować ryzyko dyskomfortu w oku u dzieci.

## 6. Dodatek: Bromowodorek Homatropiny (Appendix A)

Aby zweryfikować badany model, testy aplikowano do innego leku – bromowodorku homatropiny (1% w/w).

- Tak jak w kroplach AS\*, pojemniki CFD\* chroniły preparat i zapewniały sterylność i stabilną zawartość (rzędu 1% w/w) leku przez 12 tygodni symulacji.
- Różnica polegała na gwałtowniejszym obniżeniu się pH: o 27% (w 23°C) oraz o 18% (w 4°C), co dobitnie wskazuje na potrzebę schładzania tego konkretnego leku i weryfikowania konieczności wprowadzenia odpowiednich buforów.

\* CFD - butelka jałowa zachowująca jałowość z systemem Pure Flow

\* AS - siarczan atropiny