



W poszukiwaniu optymalnego opakowania

donosowy spray roztworu soli

Georges Bouille, Degenhard Marx

APTAR PHARMA

Preparaty oparte o roztwory soli stanowią istotny segment wyrobów medycznych obecnych na rynku. Wybór konkretnego typu preparatu z półki aptecznej leży po stronie użytkownika. Natomiast decyzja o zastosowaniu dla tego produktu odpowiedniego systemu opakowania należy do producenta. W co więc warto pakować?

Używanie roztworu soli do przemywania oraz nawilżania jamy nosowej ma długą tradycję, sięgającą staroindyjskiej medycyny Ajurweda. To z niej wywodzi się Neti Pot – naczynie, za pomocą którego dokonuje się irygacji poprzez 250 do 500 mililitrów podgrzanego roztworu soli, co ma na celu usunięcie zalegającej wydzieliny. Procedura ta jest w istocie przepłukiwaniem, które może dotrzeć aż do zatok i stosowana jest przez osoby cierpiące na chroniczne zapalenie zatok przynosowych. Na drugim biegunie, jeśli weźmiemy pod uwagę ilość stosowanego płynu, znajdują się zakraplacze oraz spraye, które uwalniają około 50 mikrolitrów w jednej kropli bądź 100-140 mikrolitrów w jednej dawce i stanowią typowy środek nawilżający. Nawilżanie takie przynosi ulgę dla zablokowanego nosa podczas przeziębienia oraz jest przydatne w utrzymaniu właściwej wilgotności śluzówki w suchym środowisku, takim jak np. klimatyzowane pomieszczenia. W poniższym opracowaniu wskażemy na zalety płynące ze stosowania roztworów soli oraz dokonamy przeglądu systemów opakowaniowych dla tego typu produktów obecnych na rynku.

Roztwory soli i ich zalety

W stanie spoczynku dorosły człowiek wdycha około 10000 litrów powietrza na dobę. Natura stworzyła nas jako istoty oddychające przez nos, tak więc naturalną drogą dla powietrza jest dostanie się go do jamy nosowej, w której jest ono ogrzewane i nawilżane do niemalże 100% względnej wilgotności. Drobin kurzu oraz mikroorganizmy są w tym miejscu wychwytywane i wiązane poprzez warstwę śluzu, która jest ciągle odnawiana i poprzez ruch rzęsek przesyłana do

gardła, gdzie ulega połknięciu. Jest to wyjątkowo efektywny proces, który zabezpiecza przed przenikaniem zanieczyszczeń, wirusów i bakterii do dolnych dróg oddechowych. Jest on również bardzo zbalansowany i każdy zauważy jego zachwianie w momencie pojawienia się nadmiernej ilości wydzieliny, opuchniętej śluzówki, bądź zapchanego nosa. Tak więc, jeśli nagle zdajemy sobie sprawę z czegoś, co jest odruchem, czyli że oddychamy, to z naszym organizmem dzieje się coś złego i powinniśmy zasięgnąć porady lekarza. Czy w tym stanie roztwór soli może okazać się pomocny?

Działanie roztworu soli

Działanie roztworu soli w obrębie jamy nosowej jest głównie oddziaływaniem fizycznym. Pozwala na pozbycie się nadmiaru śluzu i wspomaga naturalny proces jego usuwania. Dzięki temu ułatwione jest oddychanie przez nos w ostrym zapaleniu górnych dróg oddechowych oraz zapaleniu zatok [Kassel et al., 2010]. Zgodnie z klasyfikacją UE roztwór soli uważany jest za wyrób medyczny i winien nosić oznaczenie CE na produkcie rynkowym.

Oprócz wspomnianych właściwości oczyszczających, może on oferować dodatkowe zalety płynące z zastosowania wody morskiej, bądź innych celowo dodanych minerałów lub mikroelementów. Zgodnie z niektórymi badaniami, profilaktyczne, regularne używanie roztworów soli w sprayu, może obniżyć częstotliwość zapadania na infekcje wirusowe [Tano and Tano, 2004]. Mechanizm leżący u podstaw tych obserwacji nie jest całkowicie jasny, lecz najpewniej związany z utrzymaniem odpowiedniego nawilżenia śluzówki, co pozwala na właściwe funkcjonowanie

opisanego wcześniej naturalnego procesu obronnego. Możliwym jest również pozytywny wpływ zawartych w preparacie minerałów i mikroelementów.

Roztwór soli ma właściwości zmniejszające obrzęk błazówki, tak więc rekomendowany jest jako środek drażniący nos w wypadkach infekcji, bądź reakcji alergicznej (katar sienny). Małe ilości roztworu soli aplikowane w postaci kropeł (zazwyczaj stosowane w wypadku niemowląt) lub sprayu, rozrzedzają gęstą wydzielinę, co zazwyczaj wystarcza do uaktywnienia mechanizmu samoczyszczania się nosa. Większe objętości pozwalają na przemycie jamy nosowej i usunięcie wydzieliny oraz zanieczyszczeń. Procedura ta rekomendowana jest w wypadku osób cierpiących na chroniczne zapalenie zatok [Hauptman and Ryan MW, 2007].

Typy roztworów soli

Istnieją różne typy roztworów soli różniące się zawartością głównego składnika jakim jest chlorek sodu. Roztwór 0,9% nazywany jest fizjologicznym, ponieważ jego ciśnienie osmotyczne zbliżone jest do tego, jakie wykazuje krew ludzka (~300 mOsm/L). Sterylny roztwór soli fizjologicznej może być podawany dożylnie, bez ryzyka uszkodzenia komórek krwi lub zachwiania równowagi elektrolitów. Stężenia wyższe, 2,5 – 3% (~ 1 Osm/L) nazywane są hipertonicznymi i preferowane są jako środki drażniące nos, ze względu na swój efekt osmotyczny. Należy zwrócić jednak uwagę, iż zbyt wysokie stężenia mogą prowadzić do podrażnienia błazówki nosa.

Woda morska stanowi interesującą alternatywę, ze względu na zawartość wielu składników mineralnych. Pożądana osmolarność może w tym wypadku zostać uzyskana poprzez odpowiednie rozcieńczenie, gdyż z natury woda morska charakteryzuje się wysokim stopniem zasolenia.

Innym powszechnie znanym produktem używanym do przepłukiwania nosa jest płyn Rhingera, izotoniczny roztwór soli z dodatkiem wodorowęglanów i mleczanów. Badania kliniczne nad wpływem różnych roztworów soli i ich oddziaływanie na łagodzenie symptomów zapalenia jamy nosowej i zatok nie są jednoznaczne, tak więc to do pacjenta należy wybór rodzaju roztworu, który przynosi najlepsze efekty.

Neti Pot i irygatory

Istnieje wiele sposobów wprowadzenia roztworu soli do nosa. Naczynie znane jako Neti Pot jest jednym z najstarszych znanych przyrządów służących do przemycania jamy nosowej. Naczynie napełnione ogrzanym roztworem soli, używane jest do wprowadzenia cieczy do jednego z nozdrzy, po czym płyn przechodząc przez jamę nosową znajduje swoje ujście poprzez drugie z nozdrzy. Ze względu na stosunkowo dużą objętość cieczy używanej w tym zabiegu, powoduje to wypłukanie wydzieliny oraz zanieczyszczeń, często obejmując swoim efektem również zatoki.

Choć zabieg ten wydaje się być prostym, wymaga pewnej praktyki i nie jest dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów. Jest on często zalecany osobom cierpiącym na chroniczne zapalenie zatok, jednakże szereg badań wskazuje, iż jego zbyt częste stosowanie łącznie może być z wysoką częstotliwością zapażenia na infekcje bakteryjne i wirusowe. Według badania zaprezentowanego podczas konferencji 2009 Annual Scientific Meeting w American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI), praktyka codziennego przepłukiwania za pomocą roztworu soli przez osoby cierpiące na chroniczne zapalenie zatok, może zwiększać częstotliwość infekcji aż o 60%. Gotowe do użycia roztwory soli wydają się być bardziej kosztowne niż przygotowywane samodzielnie, jednak te drugie niosą ze sobą poważne ryzyko zakażeń, jeśli nie są przygotowane w wysokim reżimie higienicznym.

Oprócz Neti Pot na rynku znane są również różnego typu irygatory, działające przy użyciu niskiego ciśnienia, jednak w swej istocie nie różnią się one od wspomnianego wyżej naczynia.



Krople pediatryczne

Oczyszczanie nosa u małych dzieci cierpiących na infekcje górnych dróg oddechowych jest ułatwione w wypadku użycia roztworów soli. Wśród wielu pediatrów i rodziców istnieje niechęć do używania w tej grupie pacjentów substancji takich jak xylometazolin, i roztwór soli jest preferowanym środkiem. Często formą opakowania preparatów używanych w tym wypadku są jednodawkowe pojemniki ze sterylnym roztworem bez konserwantów, wytworzone w technologii blow-fill-seal, bądź buteleczki z zakraplaczem lub pipetą. Z punktu widzenia opakowania są to preparaty wykorzystujące prostą technologię i stosunkowo łatwe w użyciu, jednak ich słabą stroną jest możliwość wtórnego zakażenia w przypadku kontaktu zawartości pojemnika z zassaną przypadkowo do jego wnętrza na-

NETI POT

Po lewej słynne naczynie Neti Pot wraz z miarką do soli, używane do przemycania jamy nosowej ogrzanym roztworem soli. Po prawej dwa typy irygatorów bazujących na niskim ciśnieniu



pakowanie, znakowanie i transport

wet niewielką ilością wydzieliny. Stąd powszechne jest stosowanie w tego typu produktach wielodawkowych konserwantów (np. *benzalkoni chloridum*).



BLOW-FILL-SEAL

Jednodawkowe opakowania blow-fill-seal, zawierające roztwór soli bez konserwantów do użytku pediatrycznego

Nawilżające spraye donosowe

Na rynku istnieje szerokie spektrum preparatów opartych o roztwory soli, dostępnych w formie sprayu. Zazwyczaj występują one w wygodnych dla użytkownika opakowaniach o małej objętości (20-30 ml). Większość z nich to fizjologiczne bądź hipertoniczne roztwory, niekiedy wzbogacone o składniki mineralne lub wyciągi roślinne. Dostępne dawki mieszczą się głównie w zakresie od 50 do 140 mikrolitrów. Spotkać możemy zarówno preparaty zawierające konserwanty, jak też od nich wolne. W pierwszym z przypadków konserwantem jest przeważnie *benzalkoni chloridum*, skutecznie zabezpieczający przed wtórnym zakażeniem bakteryjnym zawartości opakowania.

Pompy dozujące w wypadku produktów z konserwantami są dobrze znane i sprawdzone. Wyposażone są one jednak zawsze w dozownik połączony z otwartą komorą, co pociąga za sobą potencjalne ryzyko zassania drobin wydzieliny z nosa podczas podawania preparatu. Użycie konserwantów zwiększa więc margines bezpieczeństwa, eliminując możliwość zakażenia produktu. Błędny jest pojawiający się niekiedy przekonanie, iż konserwant zawarty w roztworze lub sam roztwór soli potrafi unieszkodliwić wirusy i bakterie zalegające w nosie. Z drugiej strony konserwantom przypisuje się bardzo częste efekty uboczne, występujące u osób stosujących tego typu preparaty. Jest to dyskusja kontrowersyjna, a opublikowane badania nie są spójne. Wydaje się, iż krótkotrwały kontakt z konserwantami jest dość dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak przewlekły kontakt często jest źródłem stanów zapalnych, podrażnień, nadwrażliwości oraz rzeczywistych odczynów alergicznych [Hong and Bilory, 2009].

Niemiecki Federalny Instytut Leków i Produktów Medycznych (BfArM) odniósł się do stosowania *benzalkoni chloridum* w sprayach donosowych w komunikacie z 2003 roku [BfArM notice, 2003], co przyczyniło się do powstania zaawansowanych technologicznie systemów dozowania przystosowanych dla produktów bez konserwantów (preservative-free-systems PFS) oraz upowszechnienia się ich na rynku. Obecnie pompy dozujące PFS są jednym z najbardziej wyrafinowanych opakowań dla sprayów donosowych.



POMPKI CLASSIC LINE

Po lewej odwzorowanie opakowania, na niebiesko zaznaczono dyszę systemu oraz kulkę pompy. Ilustracja w środku przedstawia przekrój, na którym za pomocą niebieskiej linii zaznaczono drogę przepływu roztworu z pojemnika do wylotu dyszy, natomiast na czerwono drogę, jaką pokonuje powietrze z zewnątrz podczas wyrównywania ciśnienia w opakowaniu. W obu wypadkach nie istnieje możliwość zabezpieczenia przed wtórnym zakażeniem zawartości

Znaczne ryzyko zakażenia wiąże się w sposób oczywisty z wylotem dozownika, który potencjalnie ma styczność z zainfekowaną wydzieliną nosową. Niektóre z istniejących systemów dozowania wykorzystują efekt oligodynamiczny srebrnego drutu umieszczonego w tym miejscu, pokrytej srebrem sprężyny bądź kulki, stanowiących część mechanizmu pompy [Groß, 2000]. Komponenty te uwalniają jony srebra do porcji preparatu, która pozostaje w dozowniku pomiędzy kolejnymi aktywacjami pompy. System taki pozwala na ograniczenie liczby mikroorganizmów w przypadku stosunkowo długich odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi cyklami uwolnienia porcji preparatu, nawet w wypadku zanurzenia czubka dozownika w zainfekowanym środowisku [Bagel and Wiedemann, 2004]. Antyseptyczne właściwości jonów srebra są szeroko wykorzystywane, nawet w środkach opatrunkowych i nie wykazują efektów ubocznych.

Najnowocześniejsze systemy PFS opierają się na czysto mechanicznym podejściu do zagadnienia. Jednym z rozwiązań zabezpieczających przed zakażeniem produktu poprzez wylot dozownika jest „tip seal technology”. Polega ono na umieszczeniu aktywowanego sprężyną zaworu w końcówce wylotu dozownika, dzięki czemu niemożliwym staje się zassanie czego-



pakowanie, znakowanie i transport

kolwiek ze środowiska zewnętrznego, a tym samym przeniknięcie mikroorganizmów do wnętrza pojemnika z preparatem. W stanie spoczynkowym zawór pozostaje zamknięty, aż do momentu kiedy podczas naciśnięcia pompki uzyskane zostaje odpowiednie ciśnienie (w przypadku pompki donosowych wartość ta to 3 bar). Następnie dawka roztworu soli zostaje uwolniona, wypływając z dozownika, z ciśnieniem wyższym niż konieczne do otwarcia zaworu. Kiedy wartość ciśnienia ponownie obniża się, pod koniec uwalniania dawki zawór natychmiast zamyka się, nie pozwalając jakiegokolwiek ilości wydzieliny z nosa na przeniknięcie do wewnątrz. Następnym etapem jest zrównoważenie ciśnienia wewnątrz opakowania. W celu zapobieżenia zakażenia preparatu, tym razem poprzez powietrze dostające się do pojemnika, stosuje się inne rozwiązanie techniczne, a mianowicie system filtrów. Alternatywnym sposobem na wyeliminowanie zagrożenia na tym etapie jest zastosowanie pojemnika połączonego z pompką w sposób całkowicie szczelny. W tym wypadku w pojemniku w miarę opróżniania go narasta podciśnienie, które może osiągnąć wartość nawet 300 mbar.

Dostępne obecnie systemy PFS, pozwalają na zaistnienie realnej alternatywy wobec wcześniej dominujących produktów zawierających konserwanty.

musi podać osoba trzecia, kluczowym staje się sprawne działanie pompki w każdej pozycji. Zastosowanie znajdują wtedy specjalnie zaprojektowane pojemniki wraz z pompkami działające w zakresie 360°. Opis tego typu rozwiązań nie może być pełny bez wskazania na system BOV (Bag-on-Valve), który pozwala na dozowanie produktu pod dowolnym kątem.



SYSTEM FREEPOD

Przykład opakowania niewentylowanego, z technologią „tip seal” (element zaznaczony na niebiesko na rysunku po lewej), dedykowanego do produktów pozbawionych konserwantów

Bez względu na to, który z wyżej wymienionych systemów dozowania PFS zostanie zastosowany jako opakowanie preparatu, działa on najefektywniej w pozycji pionowej, kiedy znajdująca się wewnątrz pojemnika końcówka rurki dozującej, jest zanurzona w płynie. Nie stanowi to problemu kiedy pacjent sam sobie podaje preparat, jednakże w wypadku chorych leżących w łóżku, niemowląt lub dzieci, gdy preparat

BOV

System Bag-on-Valve składa się z zaworu aerozolowego połączonego z zamkniętym workiem. Worek ten umieszczony jest w puszcze, zazwyczaj wykonanej z aluminium, zamykanej wieczkiem, na którym umieszczony jest zawór wraz z odpowiednim dozownikiem donosowym. Przed umieszczeniem preparatu w worku w system włączany jest gaz (sprężone powietrze lub azot), w przestrzeń pomiędzy workiem a puszką. Następnie, poprzez zawór, odbywa się napełnienie właściwym preparatem. Poprzez naciśnięcie dozownika w takim systemie, w wyniku ściskania worka przez gaz, uwalniany jest z niego nasz

SYSTEM APF

(Advanced Preservative Free), opakowanie dla produktów bez konserwantów, w którym kluczowe jest zastosowanie technologii „tip seal” oraz filtrów powietrza



GŁÓWNE SKŁADNIKI SYSTEMU BOV



pakowanie, znakowanie i transport

preparat, w tym wypadku roztwór soli. Należy podkreślić, iż w systemie BOV gaz nie ma żadnego kontaktu z produktem. System BOV oferuje pacjentom szereg korzyści takich jak: używanie pod każdym kątem i w dowolnej pozycji, wykorzystanie całej zawartości opakowania bez pozostałości w pojemniku, możliwość dozowania potrzebnej w danej chwili ilości preparatu poprzez odpowiednio długie przyciśnięcie dozownika. W zależności od typu dozownika zamontowanego na systemie mamy możliwość uzyskania mgiełki bądź strumienia oraz różnych wartości przepływu, w ten sposób dostosowując opakowanie do konkretnej charakterystyki i przeznaczenia produktu rynkowego. Jeśli chodzi o pojemności wykorzystywane dla roztworów soli możemy wybierać je z zakresu od 30 do 200 ml. Nie bez znaczenia jest również fakt, iż BOV jest w istocie systemem PFS (preservative-free-system) niewymagającym użycia konserwantów. Ponadto jest on przyjazny dla środowiska, gdyż nie wykorzystuje szkodliwych propelentów oraz łatwo podlega recyklingowi.



BOV
Spraye donosowe
z roztworami soli
w technologii BOV

Na rynku istnieją również podobne systemy opakowań bazujące na koncepcie worka oraz niskiego ciśnienia, takie jak POWER ASSEMBLY (ATMOS) lub NOATECH® flexpack, gdzie odpowiednio wykorzystują one rękaw z elastomeru oraz worek silikonowy. W drugim wypadku siła kurczenia się worka silikonowego jest wystarczająca do uwolnienia zawartego w nim preparatu. Systemy tego typu są zazwyczaj łączone z pojemnikami z tworzywa oraz wyposażane w różne rodzaje dozowników. Proces ich napełniania pozostaje bardzo podobny do systemu BOV.

* * *

Preparaty oparte o roztwory soli stanowią istotny segment wyrobów medycznych obecnych na rynku.

Oba wspomniane przez nas sposoby działania, zarówno profilaktyczny jak i wspomagający terapię, zjednały sobie sporą rzeszę pacjentów oraz lekarzy. Wybór konkretnego typu preparatu, poczynawszy od roztworu fizjologicznego poprzez wodę morską, aż po roztwory wzbogacone mikroelementami, leży po stronie użytkownika, który winien dobrać najbardziej dla siebie odpowiedni wariant. Również typy dostępnych systemów opakowań pozwalają na odpowiedni dobór konkretnego opakowania, w zależności od charakterystyki danego produktu. Możemy stwierdzić, że preparaty z roztworami soli na dobre zagościły w naszym życiu, nie tylko jako produkt sam w sobie, lecz również jako nieodłączna część terapii uzupełniającej leczenie farmakologiczne. Jeśli potrafimy spojrzeć dalej niż czubek naszego nosa, z pewnością dostrzeżemy potencjał drzemiący w tych wyrobach medycznych.

O APTAR PHARMA

Aptar Pharma stanowi wyspecjalizowaną część Aptargroup, światowego potentata na rynku systemów dozowania, zorientowaną na dostarczanie innowacyjnych rozwiązań, wykorzystywanych przez firmy farmaceutyczne oraz biotechnologiczne – www.aptar.com/pharma

Globalna obecność Aptar Pharma oparta jest o zakłady produkcyjne w Argentynie, Francji, Niemczech, Szwajcarii, Chinach, Stanach Zjednoczonych oraz Indiach.

Spektrum dostarczanych wyrobów obejmuje między innymi: atomizery, pompki z szeroką gamą aplikatorów (douszne, donosowe, dogardłowe), rozwiązania dla preparatów okulistycznych, systemy dozowania leków dermatologicznych, opakowania airless, bag-on-valve oraz inhalatory.

Literatura

- [1] Kassel JC, King D, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub2.
- [2] Tano L and Tano K. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. Acta Otolaryngol. 2004; 124(9):1059-62
- [3] Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(5):447-453.
- [4] Bescheid des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für benzalkoniumchlorid-haltige Arzneimittel zur Anwendung in der Nase, A 37489/38186/03 Bonn, Dezember 2003
- [5] Hauptman G and Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(5):815-21
- [6] Groß D. The COMOD-System – a preservative free drug therapy against glaucoma. 321-328, in Orgül/Flammer (Editors): Pharmacotheapie in glaucoma, Bern 2000
- [7] Bagel S, Wiedemann B. Extension of in-use stability of preservative-free nasal. Europ J Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004, (57): 353–358



CONSUMER HEALTH CARE DIVISION

www.aptar.com/pharma

ADVANCED PRESERVATIVE FREE



FREEPOD®



BAG ON VALVE



SYSTEMY APTAR PHARMA DLA PREPARATÓW DONOSOWYCH BEZ KONSERWANTÓW

Aptar Pharma dostarcza innowacyjne systemy dozowania przeznaczone dla preparatów donosowych bez środków konserwujących. Nasza technologia otwiera drogę do rozwoju nowych leków oraz wspiera zarządzanie cyklem życia produktów.

Delivering solutions, shaping the future.

Reprezentant w Polsce: MEDPACK Spółka Jawna, Poznańska 62/14, 60-853 Poznań
Tel.: 61 847 32 15 www.medpack.pl