

ТЕНДЕНЦИИ ДОЗИРОВАНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

■ Штефан Хельбардт, PhD
 ■ Дегенхард Маркс, PhD

«Aptar Pharma»,
 подразделение товаров для здоровья,
 Радольфцелль, Германия

КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ ОДНИМИ ИЗ САМЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ВО ВСЕМ МИРЕ. ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО ОДНА ТРЕТЬ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ЖИЗНИ СТРАДАЕТ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОБЛЕМАМИ КОЖИ. В 2010 ОБЩИЙ РЫНОК ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ОЦЕНИВАЛСЯ В 26,8 МЛРД. ДОЛЛАРОВ США, СРЕДНЕГОДОВОЙ ТЕМП РОСТА В СЛОЖНЫХ ПРОЦЕНТАХ К 2015 ГОДУ СОСТАВЛЯЕТ 3,7%. ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ЗАМЕДЛЕНИЕ ТЕМПОВ РОСТА РЫНКА В ПОСЛЕДУЮЩИЕ ГОДЫ ПО ДОСТИЖЕНИИ ОБЪЕМА 37,8 МЛРД. ДОЛЛАРОВ США В 2026 [1] ГОДУ.

На долю дерматологических препаратов приходится почти 25% от общего объема затрат на товары для здоровья. Таким образом, дерматология занимает не просто определенную нишу рынка, а является одним из весомых игроков в данном секторе.

В настоящее время на рынке преобладают рецептурные препараты. В пяти крупнейших странах Евросоюза (EU5) почти 70% дерматологических препаратов отпускаются строго по рецепту. В течение ближайших пяти лет предполагается изменение этого соотношения в сторону безрецептурных препаратов по следующим соображениям:

Не предполагается расширение списка действующих дерматологических веществ, а следовательно сохранится основная процедура тестирования и утверждения [2] препаратов.

Регулирование цен и ценовое давление приведет к расширению перечня товаров, перешедших из категории отпускаемых по рецепту в категорию препаратов, для которых рецепт не требуется. Рынок безрецептурных препаратов по-прежнему подразумевает большую свободу при определении цен на продукцию и, следовательно, позволяет фармацевтическим компаниям назначать более высокие цены на продукцию.

Поскольку большинство кожных заболеваний не угрожает жизни и часто воспринимается как «неудобство», а не болезнь, многие пациенты не обращаются за помощью к врачу. Соответственно, расходы на препараты для таких потребителей оказываются невозмещаемыми. Таким образом, эти расходы не могут повлиять на государственную политику регулирования цен на рынке медикаментов.

Наряду с лекарственными препаратами с подробными инструкциями по применению, существует широкий спектр немедицинской продукции по уходу за кожей, например, всевозможные средства для смягчения, очистки, увлажнения и защиты кожи. Расходы на них не относятся к возмещаемым, но вносят вклад в общие расходы отдельных пациентов на лечение кожных заболеваний.



Рис. 1: Баночка с поршневой системой дозирования. Можно нажимать на поршень (слева, Unguator®) или поворачивать систему (справа, aropom®).

В данной статье рассматриваются тенденции в современном лечении кожных заболеваний, влияние их на первичную упаковку и возможные решения для дозирования.

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В 2011 в странах Большой пятёрки Евросоюза (EU5) было продано почти 500 миллионов единиц продукции. Более 90% составили полутвердые формы, такие как лосьоны, кремы, мази, гели, пасты или пенки. Оставшаяся часть приходится на жидкие и порошковые [3] формы.

Что это значит с точки зрения первичной упаковки? До сих пор наиболее распространенными типами упаковки для дерматологических препаратов являлись тюбики, бутылочки и баночки.

Тюбики хорошо известны и часто являются первым выбором для большинства полутвердых препаратов. Их самым простым и дешевым вариантом являются однослойные полиэтиленовые тубы. Но их барьерные функции (защита от испарения и воздействия света) так или

иначе ограничены. Возрастающие требования к барьерным функциям можно удовлетворить при использовании алюминиевых или многослойных туб. Последние сочетают в себе барьерные функции алюминиевого слоя с внешним видом и ощущением пластикового тюбика, что делает их наиболее передовым вариантом среди упаковки в тюбики. Тюбики хорошо сочетаются с крышками различного дизайна и функциональности. Независимо от материала, из которого изготовлен тюбик, сразу после открывания его содержимое начинает подвергаться воздействию окружающей среды, оно может высохнуть и потерять цвет. Дозирование и выход препарата сильно зависят от типа тюбика и навыка пользователя. Протечки и нарушение целостности особенно характерны для алюминиевых тюбиков при ненадлежащем хранении и использовании.

Актуальность использования баночек в современной дерматологии легко объясняется возможностью быстрого доступа к препарату. Некоторые фармакологические формы выпуска медикаментов предполагают наличие широкого отверстия, но это означает и большую площадь испарения и контакта с кислородной средой.



ОПТИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Компания Aptar Pharma представляет свои новейшие технологии для дозирования дерматологических препаратов. Дозирующие системы Aptar подходят для препаратов различных консистенций от жидкостей до высоковязких составов, надежно защищая от бактериального заражения и контакта с воздухом. Компания Aptar Pharma предлагает как вентилируемые, так и безвоздушные системы, что позволяет изготовителям выбрать наиболее подходящий вариант упаковки. Кроме того, все дозирующие системы Aptar имеют привлекательный и эргономичный для пациентов дизайн.

Delivering solutions, shaping the future.

В некоторых системах предпринимаются попытки ограничить воздействие окружающей среды. Дополнительно предпринимаются усилия по улучшению контроля дозирования медикамента (см. рис. 1).

Жидкости и маловязкие продукты чаще всего разливаются в бутылочки. Бутылочки из цветного стекла обеспечивают лучшие барьерные функции (защита от испарения и воздействия света), но пластиковые бутылочки получили преимущество, так как они практически не бьются. Чтобы повысить барьерные функции, были разработаны специальные бутылочки с защитным внутренним слоем. Чаще всего бутылочки закрываются резьбовыми или защелкивающимися крышками, но риск высыхания и обесцвечивания продукта в зоне отверстия остается высоким. С точки зрения дозирования продукта очень практичными являются крышки с насос-дозаторами.

К прочим возможным типам первичной упаковки также относятся пакеты, пакеты-саше, пакеты-стики с разовой дозой, безвоздушные дозирующие системы, аэрозоли и клапанные системы (BOV) для многократного использования. Кроме стандартных дозирующих систем был разработан широкий спектр узкоспециальной упаковки для отдельных препаратов.

Понимание тенденций и требований к современной упаковке дерматологических препаратов является ключом для поставщиков первичной упаковки, только такое понимание позволяет предлагать специальные или индивидуальные решения.

ТЕНДЕНЦИИ РЫНКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Некоторые тенденции современного рынка дерматологических препаратов начинают менять упаковку и способ доставки продукта до конечного потребителя. Такими вызывающими изменения, а значит, очень важными для фармацевтической промышленности тенденциями, являются:

- изменения образа жизни и демографических показателей
- увеличение степени информированности о защите кожи
- борьба общественных систем здравоохранения за разработку экономически эффективных медикаментов
- сокращение новых разработок и, наконец,
- попытки снизить конкуренцию среди существующих препаратов.

Кроме этих общих моментов требуется особое внимание к проблемам сохранности свойств большинства полутвердых форм дерматологических препаратов, удобству дозирования, нанесению на труднодоступные участки тела и лечению патологий.



Рис. 2: Дозирующая система, предотвращающая попадание воздуха. Слева направо: Смыкающиеся края дозирующей головки или крышки тюбика (Aptar), самогерметизирующиеся эластомерные системы (Megaplast) или механические элементы (Aptar).

ЗАЩИТА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Вполне вероятно, что современные прогрессивные технологии производства лекарств потребуют от первичной упаковки повышенной защиты. При сроке хранения закрытой упаковки свыше трех лет срок употребления вскрытого средства может не превышать нескольких недель. После разгерметизации дозирующей системы оставшийся продукт может высохнуть или кристаллизоваться, что чаще всего присуще вязким составам. В этом случае высыхание продукта может привести к засорению и последующему отказу дозирующей системы. Современные дерматологические препараты чаще имеют жирную или масляную основу для пролонгирования поглощения действующего лекарственного вещества через кожу. Такие препараты часто чувствительны к различным воздействиям окружающей среды. Воздействие солнечного света или кислорода может привести к ухудшению активности действующего лекарственного вещества, а также изменить цвет препарата.

Поглощение влаги из окружающей среды при производстве или испарение влаги или растворителей из упаковки приводят к изменению концентрации активного препарата и, возможно, к ухудшению качества содержимого. Следовательно, диффузия должна быть устранена за счет использования соответствующих упаковочных материалов, обеспечивающих достаточную барьерную функцию. В любой открытой упаковке отверстие системы дозирования является наиболее уязвимой областью, так как именно здесь содержимое напрямую контактирует с окружающей средой. Наиболее частые жалобы вызывает закупоривание дозирующего отверстия высохшим препаратом. Стандартные насос-дозаторы являются хорошим препятствием для наружного воздуха. Однако наружная часть дозатора не может избежать воздействия кислорода или засорения вследствие испарения. Современные насос-дозаторы

были разработаны таким образом, чтобы перекрывать отверстие между пользованиями. Это предотвращает попадание воздуха внутрь системы и засыхание препарата. На рынке представлен широкий выбор дозаторов. Плотнo смыкающиеся края упаковки сохраняют дозирующую систему в чистоте и защищают от воздействия наружного воздуха в периоды хранения. Чтобы лучше защитить отверстие дозатора (рис. 2), в приводы насосов можно установить самозакрывающиеся механизмы.

Если продукт дозируется через вентилируемую систему, окружающий воздух будет замещать дозированный объем в емкости и, следовательно, контактировать с оставшимся продуктом. Это может быть очень критичным для чувствительных к кислороду медикаментов. В тех случаях, когда требуется избежать контакта с кислородом, необходимо использовать так называемую невентилируемую или безвоздушную упаковку. В безвоздушных системах компенсация израсходованного объема происходит за счет перемещения поршня или сплющивания упаковки. В таких системах стенки емкости должны являться барьером от диффузии кислорода. Альтернативные системы используют пластиковые или алюминиевые бутылочки для обеспечения желаемой внешней формы и алюминиевые или многослойные внутренние емкости для продукта.

ЗАЩИТА ОТ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ

Для поддержания низкого уровня микроорганизмов в продукте в течение периода использования чаще всего используются консерванты. Но использование консервантов в дерматологических препаратах осуждается медицинским сообществом. Консерванты являются потенциальным источником дополнительного раздражения, особенно для пациентов с поражениями кожи. Для антибактериальной защиты в различных косметических и фармацевтических дерматологических препаратах используются парабыны (например,



Рис. 3: Аппликаторы для точного нанесения на пораженные участки. Безвоздушная система Digital Airless с аппликаторной головкой в форме пальца. Крышечка для тюбика Softips с мягкими силиконовыми краями. (Aptar)

пара-гидробензойные кислоты). В последние годы при тестировании наблюдалось обострение контактной сенсibilизации у больных с воспаленной или поврежденной кожей. И хотя в настоящее время содержание парабынов, как правило, ниже признанного безопасным уровнем, они были исключены из большинства дерматологических лекарств. Тем не менее, использование других консервантов в качестве замены вызывает такое же беспокойство из-за возможных раздражений. Поэтому на рынке появляется все больше лекарств, не использующих консерванты при производстве.

Первичная упаковка и дозирующие системы для безконсервантных препаратов должны предотвращать попадание бактерий в продукт. Дозирующие системы обеспечивают физический барьер для попадания бактерий из окружающей среды вовнутрь. При этом уплотнительная система должна быть высоконадежной.

В настоящее время на рынке появились системы с герметическим уплотнением дозирующего отверстия. Эти системы используют эластомерные элементы или подпружиненные наконечники, герметизирующие дозирующее отверстие. Они могут эффективно защитить безконсервантные препараты или позволяют снизить концентрацию консервантов в остальных препаратах.

Другой источник бактерий – впускаемый воздух. Несмотря на то, что невентилируемая упаковка предотвращает загрязнение, не допуская поступление воздуха, сложные системы позволяют воздуху проходить через слой микро-мембран фильтра. Все дозирующие системы при безконсервантном производстве лекарственных форм должны доказать способность противостоять бактериальному заражению при тестировании, симулирующем условия хранения и использования.

УДОБСТВО ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ

Поддавливающее большинство дерматологических заболеваний требует ежедневного применения медикаментов в течение продолжительного времени. Дозирующие системы для дерматологических препаратов должны быть удобными для пользования, чтобы облегчить длительное лечение.

Плавное выдавливание и хороший контроль выхода продукта можно получить в недозированных системах (например, клапанные системы BOV, тюбики).

Рис. 4: Удобные для ежедневного использования дозирующие системы. Клапанная система BOV Aptar и компактная поршневая система.

Выдавливание количества лекарства, необходимого для обработки пораженного участка кожи, в значительной степени зависит от навыка пользователя. В недозированных системах проблемы недо- или передозировки можно минимизировать только путем рекомендаций производителя лекарств. Обычно это либо описание толщины слоя лекарства на пораженном участке (например, «Намазать ... тонким слоем ...»), либо сравнение выдавливаемого объема с длиной фаланги пальца, либо шкала дозировки на упаковке лекарства.

Дозирующие системы для лосьонов и кремов основаны на использовании точных насосов. Объем дозы определяется длиной хода поршня насос-дозатора, и пользователь получает одинаковый объем продукта в течение длительного времени лечения. Таким образом, обеспечивается предписанная дозировка, а проблемы с передозировкой минимизируются.



ДОЗИРОВАНИЕ И НАНЕСЕНИЕ ЛЕКАРСТВА

При дерматологических заболеваниях кожные покровы очень часто воспалены или повреждены, что вызывает повышенную чувствительность при непосредственном контакте. Гомогенные и легко наносимые препараты в таких случаях предпочтительны. Пораженные участки могут быть очень маленькими и находиться в любом месте на теле. Следовательно, дозирующая система должна обеспечивать удобное нанесение на труднодоступные участки.

Для жидкостей можно использовать клапаны или насос-дозаторы, мягко распыляющие лекарство без необходимости прикасаться к часткам чувствительной или воспаленной кожи. Дерматологические лекарства в форме пены или мусса тоже легко распределяются по пораженным участкам кожи. Аэрозольные пены обычно создаются при использовании баллончиков под давлением, оснащенных специальными распылительными головками. Совсем недавно прогрессивные методы смешивания и наполнения с лапанными системами BOV, позволяющие создавать мусс из полутвердого препарата, вызвали интерес производителей лекарств. Клапанные технологии BOV не требуют включать вещества для образования аэрозоля в состав медикаментов. Для образования порции пены лекарство

поступает из внутреннего контейнера, а сжатый воздух — из внешней емкости. Пенообразующие насосы являются безнапорными системами, использующимися в основном для средств по очистке и уходу за кожей.

Попадание препарата на участки тела осуществляется через дозирующую систему и зависит от пространственной ориентации устройства. Не все системы работают в перевернутом положении. Так называемые безвоздушные системы работают в любом положении и обеспечивают максимальное удобство при применении препарата.

При установке на микронасос-дозатор специальных аппликаторов можно наносить лекарство на пораженные участки очень маленького размера. Эти аппликаторы разрабатываются для дозирования лекарства по месту и помогают избежать необходимости дополнительного распределения кончиками пальцев (рис. 3). Это может быть очень удобно, если необходимо оказать помощь ребенку или другому человеку.

ОБРАЗ ЖИЗНИ

Очень важно постараться исключить отказ от общения у пациентов с дерматологическими проблемами. Отдельные группы пациентов, например, подростки с акне, из-за давления со стороны сверстников могут нерегулярно наносить препарат или совсем прекратить лечение.

Рис. 5: Аппликаторы для точного нанесения на пораженные участки. Безвоздушная система Digital Airless с аппликаторной головкой в форме пальца. Крышечка для тюбика SofTIPS с мягкими силиконовыми краями. (Artar)



Идеальные схемы лечения и дозирования должны соответствовать распорядку дня, активности и возможностям пациента. В результате дозирующие системы можно ориентировать на различные группы пользователей. Подвижный и активный образ жизни или более возрастная группа населения, например, с ограниченной подвижностью, являются двумя яркими примерами тенденций в европейском обществе.

Если пациент может наносить лекарство в удобный для него момент, ему будет приятнее это делать. Следовательно, дозирующая система должна быть компактной и достаточно надежной, чтобы ее можно было носить с собой в сумке или кармане. Безвоздушные насос-системы и клапанные системы BOV достаточно миниатюрны, защищают препарат от воздействия воздуха, утечки или повреждения упаковки, и обеспечивают хороший контроль дозирования (рис. 4). Внешне привлекательные, модные или «как бы косметические» дозирующие системы более привлекательны для пациентов.

БЕЗОПАСНОСТЬ

К фармацевтическим товарам прилагается большой объем информации. Несмотря на попытки улучшить читаемость и полноту печатной информации для пациентов [4], по общему мнению большинство не читает ее должным образом. Интуитивно понятные и удобные дозирующие системы способствуют правильному и безопасному использованию. Повторение ключевых инструкций на дозирующей системе, символы-подсказки, формовки под пальцы для тактильной обратной связи при дозировании — вот лишь некоторые примеры, помогающие интуитивному использованию при правильной разработке. Но с другой стороны, ко всем интуитивным подсказкам следует относиться с вниманием. В различных регионах мира одни и те же символы могут восприниматься по-разному. Понимание дизайнерских разработок может различаться в зависимости от культурных особенностей. Следовательно, региональный потребительский вклад в инновации является ключевым для успешной разработки дозирующей системы, что увеличивает стоимость лекарственного средства.

В последнее время уделяется большое внимание сильнодействующим или вызывающим серьезные побочные эффекты препаратам. Для предотвращения нежелательного контакта детей с потенциально опасны-

ми препаратами (например, гормоны, миноксидил) может потребоваться специальная первичная упаковка с функцией защиты доступа детей [5]. Крышки типа «нажми-и поверни», используемые для упаковки таблеток, уже применяются для закрывания тюбиков и бутылочек. Для лекарственных препаратов также можно применять дополнительные колпачки, как это принято для упаковки бытовой химии. Блокирующие механизмы, встроенные в дозирующую головку, имеют преимущество, так как они не могут случайно отсоединиться от упаковки во время использования.

Однако должен существовать баланс между безопасностью упаковки и доступностью препарата. Современная демографическая тенденция ведет к увеличению возрастной группы потребителей. У пациентов с ограниченной подвижностью или плохим зрением могут возникнуть общие проблемы с извлечением препарата из упаковки. Прогрессивные упаковочные решения помогают улучшить доступность лекарства в упаковке и соблюдение схемы лечения (например, треугольная крышечка или определенная форма бутылочки) [6].

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ПРОДУКЦИИ

Все большее число препаратов на рынке привело к росту конкуренции внутри каждой схемы лечения. В настоящее время несколько фармацевтических компаний разрабатывают препараты с использованием одних и тех же действующих веществ и хотят конкурентно выделить свой продукт. Узнаваемость бренда играет важную роль, если пациенты хорошо образованы, имеют доступ к нескольким источникам информации и задумываются о растущих расходах при покупке лекарств.

Наряду с эффективностью и безопасностью препарата на отношение потребителей к товару также влияет привлекательность упаковки, удобство и индивидуальность.

В настоящее время наиболее распространены такие типы упаковки, как тюбики, бутылочки с обычными крышками и баночки. Вследствие того, что большое количество лекарственных препаратов на рынке имеют аналогичную упаковку, для индивидуализации продукции остается возможность изменить принт упаковки или добавить вторичную упаковку.

Дозирующие системы, предлагающие дополнительные возможности, потенциально выделяются из общей массы. Прогрессивный дизайн бутылочки или форма контейнера помогают

выделить товар (рис. 5). Использование индивидуальных аппликаторных систем не только повышает удобство, но и помогает создать навык дозирования, который отложится в сознании пациента.

Упаковка лекарственных препаратов меняется от обычной к прогрессивным системам, и управление жизненным циклом лекарств дает возможность создать новый имидж бренда, сохраняя существующих или привлекая новых потребителей, и конкурентно выделиться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционная упаковка современных лекарств может показаться несколько скучной, но прогресс не стоит на месте. Системы первичной упаковки современных дерматологических препаратов не только широко представлены, но и предлагают отличные возможности. В зависимости от необходимости содержимое можно защитить от воздействия окружающей среды, например, от контакта с кислородом или солнечным светом или от высыхания и кристаллизации. Новые дозирующие системы способны защитить препарат от бактериального заражения и сократить или даже избежать использования потенциально опасных консервантов. В идеале, прогрессивные дозирующие системы помогают соблюдать длительные схемы лечения и распорядок дня пациента благодаря привлекательности, удобству и интуитивному дизайну.

Насос-системы или клапаны обеспечивают хороший контроль дозирования препарата. Безвоздушные системы и клапанные технологии BOV позволяют наносить препарат под любым углом на самые труднодоступные участки тела. Специальные аппликаторы помогают наносить лекарство точно на пораженные участки или избежать нанесения сильнодействующих препаратов пальцем. Раннее управление жизненным циклом препарата за счет внедрения прогрессивных дозирующих систем помогает выделить лекарственные препараты от товаров конкурентов, привлечь потребителей и обеспечить узнавание бренда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Visiongain, 2009 (*Dermatological Drugs: World market 2011-2026*, Visiongain 2009)
2. CDER, 2011 (*Center for Drug Evaluation and Research, Novel new drugs report 2011, January 2012*)
3. IMS health database 2011
4. CDRH, 2001, *Guidance on Medical Device Patient Labeling*; April 19, 2001
5. CPSC, 2012 (*Final Rule: PPPA Rule Requiring Child-Resistant Packaging for Imidazolines*, CPSC Docket No. CPSC-2012-0005)
6. *Packaging World*, 2013, News 13FEB13, Jim Chrzan, *Observations from Pharmapack Europe*