

**З.Б. САКИПОВА, С. К. ЖЕТЕРОВА, Р. М. БЛАТОВ**

*Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова*

**ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ИХ МЕСТО В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ СЕКТОРЕ**

*В статье говорится о появлении и использовании трансдермальных терапевтических систем в современной медицинской практике, преимуществах их применения в сравнении с традиционными лекарственными формами. Представлен обзор ТТС зарегистрированных в мире, России и Казахстане и проведен анализ объема рынка ТТС в мире и актуальности их применения.*

*Во многих клинических ситуациях доставка лекарственных веществ с помощью трансдермальной терапевтической системы оказывается удобным и безопасным методом фармакотерапии и зачастую представляет привлекательную альтернативу пероральным лекарственным формам.*

**Ключевые слова:** трансдермальные терапевтические системы, трансдермальная доставка

Начиная с первых этапов развития фармации и вплоть до XX века, лекарственная форма (ЛФ) не представляла специального клинического интереса, поскольку эффективность препарата связывалась только с наличием в нем действующего лекарственного вещества (ЛВ) и его дозой.

С развитием аналитических методов контроля препаратов и определения действующих веществ в биологических жидкостях получены данные, указывающие на зависимость скорости всасывания ЛВ, их концентрации, характера распределения в тканях и органах от вида ЛФ и пути ее введения [1]. Некоторые ЛВ, активные в форме ингаляций, не действуют при пероральном приеме. Другие вещества, активные парентерально, в значительной мере разрушаются в кислой среде желудка. ЛФ должны использоваться в первую очередь для создания оптимальных условий действия ЛВ. Значительные изменения произошли в последней трети XX века, когда А. Дзаффарони была разработана концепция технологии контролируемого высвобождения действующего начала из ЛФ.

Среди различных систем доставки лекарственных веществ – пероральных (осмотические мининососы), парентеральных (наночастицы и нанокапсулы), субкутальных (имплантанты), внутриматочных (внутриполостных (внутриполостные инсерты и свечи), и т.д. – наибольшее распространение и коммерческий успех получили трансдермальные терапевтические системы (ТТС) [2], нанесение которых предполагается как на кожу, так и на слизистые оболочки [3]. Они предназначены для непрерывной подачи содержащихся в них ЛВ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заранее заданной скоростью [2-5]. ТТС принадлежат к новому поколению ЛФ, в которых используется технология контролируемого высвобождения ЛВ. Она основана на том, что ЛВ непрерывно подается в организм со скоростью, создающей в кровотоке постоянный уровень концентрации ЛВ, близкий к минимальному терапевтическому уровню. В отличие от этого уровень концентрации ЛВ при использовании традиционных лекарственных форм имеет пики, которые могут достигать токсического уровня, когда проявляются побочные эффекты [2]. Использование трансдермальных лекарственных форм в сравнении с пероральными позволяет снизить терапевтическую дозу лекарственных веществ, за счет отсутствия ингибирования или снижения активности лекарства в результате «эффекта первого прохождения», желудочного, кишечного и печеночного метаболизма [6, 7] и минимизировать риск развития гастроинтестинальных побочных реакций. Это особенно важно при применении таких нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, как ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак, кетопрофен и другие.

В последние десятилетия Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет все большее внимание актуальной проблеме – побочным действиям и осложнениям в результате приема лекарственных средств (ЛС). ВОЗ координирует и поддерживает деятельность национальных центров по контролю безопасности лекарств в более чем 80 странах, участвующих в Международной программе по мониторингу лекарств, в том числе и в Казахстане.

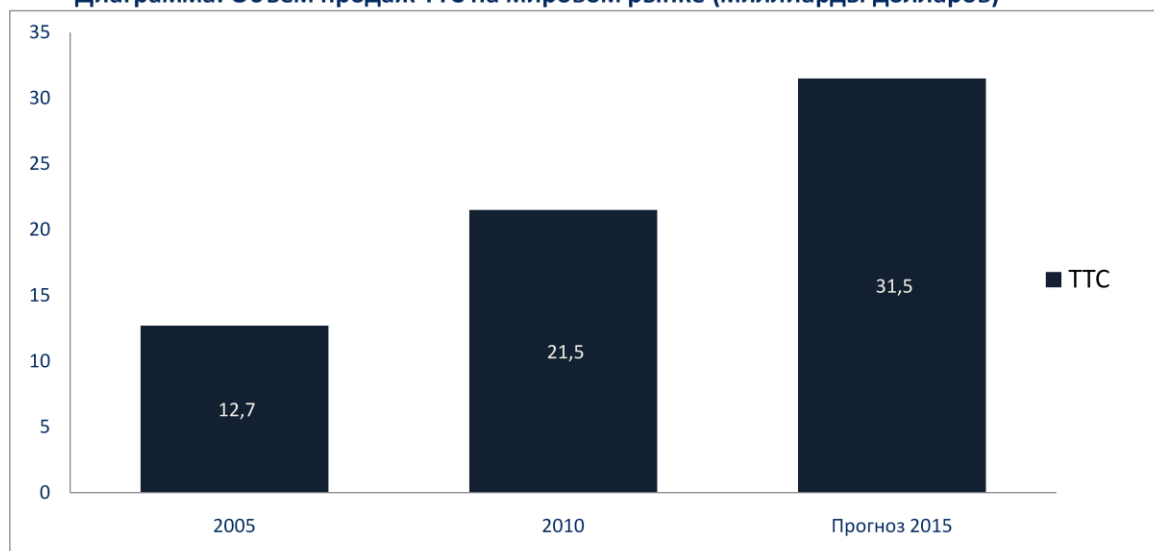
Согласно мониторингу побочных действий ЛС в период с мая 2005 по сентябрь 2010г., за 5 лет было зарегистрировано 2469 карт-сообщений о побочных действиях ЛС, выявленных на территории Республики Казахстан. Из них, на лекарственные препараты отечественных производителей – 1123, зарубежного производства – 1346 карт-сообщений. При этом сообщений о серьезных побочных действиях с угрозой для жизни было 86, с летальным исходом – 22 [8]. Доказывает высокий темп роста возникновения побочных действий ЛС и то, что по данным Национального Центра Экспертизы Лекарственных Средств Министерства Здравоохранения РК на 30 ноября 2012г. поступило уже 3960 карт-сообщений о побочных действиях лекарственных средств [9].

Так, затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в разных странах от 5 до 17% от общих затрат на здравоохранение [10] и использование новых лекарственных форм, позволяющих снизить риск развития побочных действий является экономически целесообразным.

На сегодняшний день для целого ряда препаратов трансдермальная доставка стала реальностью. К примеру, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний успешно используются пластыри нитроглицерина и клонидина: в первом случае трансдермальное назначение позволяет поддерживать необходимую системную концентрацию в крови в течение 10–12 часов, во втором — на протяжении семи дней. Для сравнения оральное назначение клонидина требует 2–3-разового приема [11]. Для купирования хронических болей у онкологических больных применяется трансдермальная форма фентанила, обеспечивающая длительную — трехдневную анальгезию [12].

ТТС становятся популярными во всем мире. Согласно данным последних лет и специальному отчету компании PharmaLive, что отражено на диаграмме и в таблице 1, с 2005г. наблюдается ежегодный двухзначный рост объема продаж ТТС на мировом рынке и, исходя из прогнозов, к 2015 году объем рынка увеличится почти в 1,5 раза и достигнет 31,5 миллиарда долларов [13,14].

**Диаграмма: Объем продаж ТТС на мировом рынке (миллиарды долларов)**



**Таблица 1: Общий объем рынка ТТС и его рост 2005 – 2015г.**

	2005	2010	2015
Общий объем рынка ТТС, в миллиардах USD	12,7	21,5	31,5
Рост рынка ТТС за 5 лет, %		69%	47%

В таблице 2 перечислены трансдермальные препараты, зарегистрированные в России, причем более 80% из них представлены на рынке РФ с 2008 года [15].

**Таблица 2 - ТТС, зарегистрированные в России (Реестр лекарственных средств, 2012)**

№	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование (МНН)	Показания	Производитель
1.	Вольтарен	Диклофенак	Купирование боли различной этиологии	Новартис Консьюмер Хелс СА
2.	Ньюпро	Ротиготин	Монотерапия идиопатической болезни Паркинсона на ранней стадии	Шварц Фарма Лимитед
3.	Никоретте	Никотин	Лечение никотиновой зависимости	ООО "Джонсон & Джонсон"
4.	Никотинелл			Новартис Консьюмер Хелс С.А.
5.	Никвитин			ГлаксосмитКляйн Консьюмер Хелскер
6.	Фендивия	Фентанил	Болевой синдром у онкологических пациентов	Никомед Дания АпС
7.	Долфорин			ОАО "Гедеон Рихтер"
8.	Дюрогезик Матрикс			Джонсон & Джонсон ООО
9.	Фентадол Матрикс			Сандоз д.д.
10.	Транстек	Бупренорфин		Грюненталь ГмБХ
11.	Эмла	Лидокаин+ Прилокаин	Поверхностная анестезия кожи при инъекциях, пункциях и катетеризации сосудов	АстраЗенека АБ

12	Версатис	Лидокаин	Болевой синдром при вертеброгенных поражениях	Грюненталь ГмБХ
13	Климара	Эстрадиол	Заместительная гормональная терапия при расстройствах, вызванных менопаузой	Шеринг АГ
14	Евра	Норэргестромин+Этинилэстрадиол	Контрацептивное средство	Янссен-Силаг Интернейшнл Н.В.
15	Депонит 10	Нитроглицерин	Боль при стенокардии, инфаркте миокарда	Шварц Фарма АГ
16	Экселон	Ривастигмин	Слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера)	Новартис Фарма АГ

В таблице 3 представлены ТТС, зарегистрированные в других странах, за исключением тех, которые уже перечислены в таблице 2.

Таблица 3 – Трансдермальные терапевтические системы, зарегистрированные в других странах мира [16]

№	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование (МНН)	Показания	Производитель
1.	Эстрадерм	Эстрадиол	Заместительная гормональная терапия при расстройствах, вызванных менопаузой	Novartis
2.	Менорест, Вивель			Novartis, Procter & Gamble, Rhone-Poulenc Rorer, Novo Nordisk
3.	Фемпатч			Parke-Davis
4.	Алора			Procter & Gamble
5.	Климара Про	Эстрадиол/ левоноргестрел		Bayer Healthcare Pharmaceuticals (Wayne, NJ)
6.	Компбипатч	Эстрадиол/ норэтидрон		Novartis (East Hannover, NJ)
7.	Катапресс ТТС	Клонидин	Гипертонические кризы, артериальная гипертензия	Boehringer Ingelheim
8.	Простеп	Никотин	Лечение никотиновой зависимости	Elan
9.	Никотрол			Warner-Lambert
10.	Минитран	Нитроглицерин	Боль при стенокардии, инфаркте миокарда	Berlex Labs
11.	Трансдерм Нитро			Novartis
12.	Нитродур			Schering-Plough
13.	Нитродиск			Searle
14.	Трансдерм Скоп	Скополамин	Противорвотное и успокаивающее средство - при морской и воздушной болезни	Novartis
15.	Сонопреп	Лидокаин	Поверхностная анестезия кожи при инъекциях, пункциях и катетеризации сосудов. Болевой синдром при вертеброгенных поражениях	Echo Therapeutics (Franklin, MA)
16.	Синера	Лидокаин/ тетракаин		Endo Pharmaceuticals (Chadds Ford, PA)
17.	Окситрол	Оксибутин	Гиперактивность мочевого пузыря	Watson Pharma (Corona, CA)
18.	Даятрана	Метилфенидат	Расстройство внимания	Shire (Wayne, PA)
19.	Эмсам	Селегилин	Депрессивные расстройства	Bristol-Myers Squibb

20.	Тестодерм	Тестостерон	Дефицит тестостерона	Novartis
21.	Андродерм			SmithKline Beecham

В таблице 4 – обзор ТТС, находящиеся на разных стадиях разработки.

Таблица 4 – ТТС, находящиеся на различных стадиях разработки [16]

№	Препарат/активное вещество	Показания	Компании разработчики
1.	а-Интерферон	Рак, вирусная инфекция	Helix BioPharma
2.	GP2128	Сердечная недостаточность	Gensia
3.	KB R6806	Рвота	Organon
4.	N0923	Болезнь Паркинсона	Discovery Therapeutics
5.	Альпростадил	Сексуальные расстройства	MacroChem
6.	Бупренорфин	Боль	Gruenthal
7.	Бупирон	Тревога, депрессия, расстройство внимания	Sano
8.	Ветепорфин	Рак, псориаз, артрит, ретинопатия	British Columbia University
9.	Диклофенак	Боль, воспаление	Noven
10.	Ибупрофен	Остеоартриты	MacroChem
11.	Изорбит динитрат	Стенокардия	Rotta
12.	Инсулин	Диабет	Dong Shin, Helix BioPharma, IDEA
13.	Кетопрофен	Боль, воспаление	Noven
14.	Кеторолак	Боль	Pharmetrix
15.	Клонидин	Гипертония	Maruho
16.	Ксаномелин	Болезнь Альцгеймера	Eli Lilly
17.	Лидокаин	Боль, мигрень	American Pharmed, TheraTech
18.	Метилфенидат	Расстройство внимания	Noven
19.	Миконазол	Микозы	Noven
20.	Никотин	Никотиновая зависимость	Cygnus, Hercon, Noven, Pharmacia & Upjohn
21.	Никотин и мекамиламин	Никотиновая зависимость	Sano
22.	Нитрат	Стенокардия	Pharmetrix
23.	Нитроглицерин	Стенокардия	Hercon, Noven
24.	Норэтистерон ацетат	Дефицит гормонов	Ethical
25.	Норэтистерон и эстрадиол	Дефицит гормонов	Rotta
26.	Оксибутин	Недержание мочи	Alza
27.	Перголид	Болезнь Паркинсона	Athena Neurosciences
28.	Пироксикам	Боль, воспаление	Noven
29.	Празозин	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Cygnus
30.	Прогестоген	Дефицит гормонов	Noven
31.	Сальбутамол	Астма	Noven
32.	Сальбутамол + альбутерол	Астма	Sano
33.	Селегилин	Болезнь Альцгеймера, депрессия	Somerset Laboratories
34.	Синтетический прогестоген	Контрацепция, дефицит гормонов	Population Council
35.	Скополамин	Рвота	Noven, Sano
36.	Тестостерон	Гипогонадизм	Fabre
37.	Тестостерон	Гипогонадизм, остеопороз	Ethical
38.	Тестостерон	Дефицит гормонов	TheraTech
39.	Тестостерон и эстрадиол	Дефицит гормонов	TheraTech
40.	Тиатолсерин	Болезнь Альцгеймера	Axonux
41.	Тиацимсерин	Болезнь Альцгеймера	Axonux
42.	Тулобутерол	Астма	Hokuriku
43.	Фенопрофен	Боль, воспаление	Noven
44.	Физостигмин	Болезнь Альцгеймера	Pharmetrix
45.	Флубипрофен	Боль, воспаление	Noven
46.	Эстрадиол	Дефицит гормонов	Cygnus, Fabre, Hercon, Nitto Electric, Pharmetrix, Servier

47.	Эстрадиол и левоноргестрел	Дефицит гормонов	Gruenthal
48.	Эстрадиол и норэтистерон	Дефицит гормонов	Ethical, Novartis
49.	Эстрадиол и прогестин	Дефицит гормонов	Cygnus, TheraTech
50.	Эстрадиол с синтетическим прогестогеном	Дефицит гормонов	Sano
51.	Эстроген	Дефицит гормонов	Elan
52.	Эстроген и прогестин	Дефицит гормонов	Hercon
53.	Эстроген и прогестоген	Дефицит гормонов	Fournier, Sano
54.	Эстроген и прогестоген	Контрацепция	Cygnus, Pharmetrix
55.	Этинилэстрадиол	Дефицит гормонов	Cygnus
56.	Этинилэстрадиол и нортинодрон ацетат	Дефицит гормонов	Warner- Lambert

В таблице 5 представлены зарегистрированные и разрешенные к применению ТТС в РК.

Таблица 5 – ТТС, зарегистрированные в РК (Реестр лекарственных средств, НЦЭЛС, 2012) [17]

№	Торговое название	Международное непатентованное наименование (МНН)	Показания	Производитель
1.	Матрифен	Фентанил	Болевой синдром у онкологических пациентов	Никомед Дания АпС
2.	Долфорин			Лабораториос Бета С.А. для Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия
3.	Депонит 10	Нитроглицерин	Боль при стенокардии, инфаркте миокарда	Шварц Фарма АГ, Германия, произведено ЛТС Ломанн
4.	Евра	Норэргестромин+Этинилэстр радиол	Контрацептивное средство	Янссен Фармацевтика Н. В.
5.	Олфен 140 мг	Диклофенак	Купирование боли различной этиологии	Тейка Фармасьютикал Ко., Лтд. для Мефа ЛЛС, Швейцария
6.	Диклофенак-ратиофарм 140 мг			Тейка Фармасьютикал Ко Лтд для Ратиофарм ГмБХ, Германия
7.	Кетотоп			Рациофарма Corporation (заявитель: Химфарм АО, Казахстан)
8.	Ньюпро	Ротиготин	Монотерапия идиопатической болезни Паркинсона на ранней стадии	Шварц Фарма АГ, Германия, произведено ЛТС Ломанн

#### Заключение

Трансдермальная доставка лекарственного средства имеет большие перспективы, как альтернатива перорального и внутривенного назначения и особенно привлекательна для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. В силу того, что трансдермальная доставка является простой в назначении, этот подход будет удобен для пожилых пациентов, где комплаентность является одной из важных проблем.

Кроме того, трансдермальная форма доставки лекарств дает фармацевтическим компаниям конкурентные преимущества в патентной защите, защите от демпингующих генериковых компаний. По оценкам аналитиков фармацевтического рынка, мировые объемы продаж ТТС будут расти [13,14]. Это связано как с разработкой новых лекарств, так и с увеличением количества трансдермальных систем доставки [16].

В Республике Казахстан к 2005 году было зарегистрировано лишь две ТТС, а к 2012 году представлено уже 8 торговых наименований [17]. Учитывая тот факт, что на мировом фармацевтическом рынке с каждым годом становится все больше новых ТТС, это позволяет предполагать, что в ближайшие несколько лет в Казахстане сохранится положительная динамика регистрации всё большего числа новых ТТС и их более широкого применения среди населения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Л.А. Иванова. Технология лекарственных форм в двух томах. - Том 2. – М.: 1991.
- 2 Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Тохмахчи В.Н. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) // Хим.-фарм. журн. - 2001. – Т. 35. – С. 29–42.
- 3 Мизина П.Г., Быков В.А., Настина Ю.И., Фоменко Е.А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // ВЕСТНИК ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. - С. 176 – 183
- 4 Харкевич Д. А. Фармакология, 8-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- 5 Тохмахчи В.Н., Васильев А.Е., Краснюк И.И., Рудакова И.П., Сомов Д.В., Самылина И.А. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Трансдермальные терапевтические системы» // Фармация. - 2008. - № 3. - С. 3–6.
- 6 Кривошеев С.А., Девяткина И.А., Демина Н.Б. Аппликационные лекарственные формы: пластыри: учебн. пособие / Под общ. ред. В.А. Быкова. – М.: МАКС Пресс, 2005. - 104 с.
- 7 Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. Т. 2. – М.– СПб.: Бином-Невский, диалект, 1998. - С. 61–88.
- 8 Байдуллаева Ш.А., Проблемы антибиотикорезистентности и мониторинг побочных действий антибактериальных препаратов в Казахстане. // РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК
- 9 Данные РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, [www.dari.kz](http://www.dari.kz)
- 10 Kelly, M.S. Effect of internal reporting criteria on suspected adverse drug reactions submitted to MedWatch / M.S. Kelly, A.P. Smith, L. Tuteja, S. Tuteja // Am J Health-Syst Pharm. – 2006. - Vol. 63. - P. 949-952.
- 11 Инструкции по медицинскому применению лекарственных средств Депоинит, Катапресс, Клофелин
- 12 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Матрифен
- 13 Transdermal Delivery Market Predicted to Reach \$31.5 Billion by 2015: PharmaLive Special Report
- 14 The Top 40 Transdermal Drug Delivery Technology Companies Worldwide, <http://www.researchandmarkets.com>
- 15 Реестр лекарственных средств РФ, 2012, <http://grls.rosminzdrav.ru/>
- 16 Transdermal drug delivery, Mark R. Prausnitz, Robert Langer; Nat Biotechnol. 2008. - 26(11). –P. 1261–1268.
- 17 Государственный реестр лекарственных средств РК, 2012, [www.dari.kz](http://www.dari.kz)

#### **З.Б. САКИПОВА, С. К. ЖЕТЕРОВА, Р. М. БЛАТОВ**

#### **ТРАНСДЕРМАЛДЫ ТЕРАПИЯЛЫҚ ЖҮЙЕЛЕР ЖӘНЕ ОНЫҢ ЖЕРІ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СЕКТОРДА**

**Түйін:** Мақалада қазіргі заманғы медицина практикасында трансдермалды терапиялық жүйелердің пайда болуы және пайдаланылуы туралы, оларды дәстүрлі дәрілік нысандармен салыстырғанда пайдаланудың басымдықтары туралы айтылған. Мақалада ТТЖ шолуы тіркелген арада әлемде ұсын-, Ресейде, Қазақстанда және ТТЖ базарының көлемінің анализі арада әлемде өткіздір-өткізу және оның қолданысының өзектілігіне туралы айтылған. Көптеген клиникалық жағдайларда дәрілік заттарды трансдермалды терапиялық жүйелер көмегімен жеткізу ыңғайлы және фармакотерапияның қауіпсіз әдісі болып табылады және көбіне пероралды дәрілік нысандарға ынталандырушы баламаны ұсынады.

**Түйінді сөздер:** трансдермальды терапиялық жүйелер, трансдермальды жеткізу

#### **Z.B. SAKIPOVA, S.K. ZHETEROVA, R.M. BLATOV**

#### **TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS AND THEIR PLACE IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR**

**Resume:** In the article says about origin and use of transdermal therapeutic systems in modern medical practice, about advantages of their use compared with traditional dosage forms. The article provides an overview of registered TTC in the world, Russia and Kazakhstan, and the analysis of the TTC market in the world and the relevance of their use. In many clinical situations, drug delivery via transdermal therapeutic system is a convenient and safety method of pharmacotherapy and often present an attractive alternative to oral dosage forms.

**Keywords:** transdermal therapeutic systems, transdermal delivery