

Трансдермальные терапевтические системы

От редакции

Трансдермальные терапевтические системы представляют собой альтернативный способ назначения тех лекарств, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь назначения является менее эффективным. Кожа обладает превосходным барьерным свойством, что ограничивает типы молекул, которые могут быть через нее введены. Тем не менее, для лекарств, обладающих этими свойствами, способ трансдермальной доставки препарата обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. Физические и химические свойства трансдермальных систем доставки позволяют назначать лекарства с большими размерами молекул, такие как протеины и другие биотехнологические продукты, которые на сегодняшний день могут вводиться в организм только с помощью болезненных и неудобных инъекций.

Процесс трансдермальной доставки лекарств

Кожа защищает тело от неблагоприятного внешнего воздействия. Это обеспечивается за счет труднопреодолимого барьера, который удерживает чужеродные молекулы от проникновения в организм. Также кожа является вместилищем для тканей и органов, регулирует температуру тела и первичную сенсорную чувствительность. Крайний слой кожи (роговой слой - stratum corneum) — основной компонент барьера для проникающих веществ. На рис. 1 представлена гистологическая структура кожи.

Огромное количество фармацевтических продуктов наносится на кожу. Такие препараты называют *топическими*, или *дерматологическими, средствами*. Несмотря на это, молекулы с соответствующими физико-химическими свойствами могут в небольшом количестве проникать через роговой слой, вызывая системный эффект. Эти продукты могут быть использованы в *трансдермальных системах доставки лекарств, или трансдермальных терапевтических системах*.

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) обеспечивают альтернативный способ назначения препаратов, которые не могут быть введены иначе, или их

традиционный пероральный путь введения менее эффективен из-за их нестабильности в ЖКТ, узкого терапевтического коридора или короткого периода полувыведения. В ТТС лекарственная молекула диффундирует из медикамента в поверхность кожи, затем препарат проходит сквозь роговой слой и достигает эпидермиса, а потом и дермы, где васкулярная сеть переносит его молекулы к органам.

Преимущества ТТС

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько преимуществ.

- В сравнении с пероральным назначением возможность обеспечить более быстрое действие лекарств.
- Возможность избежать проблем, связанных с пероральным приемом: инактивация или снижение активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма, а также связанные с этим неблагоприятные реакции.
- Возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций.
- Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций.
- Снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени.
- Улучшение комплаентности пациентов (легкий способ применения препарата).
- Уменьшение необходимой дозы препарата, так как снижаются потери препарата, связанные с метаболизмом.

Ограничения в применении ТТС

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько ограничений.

- Возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагопри-

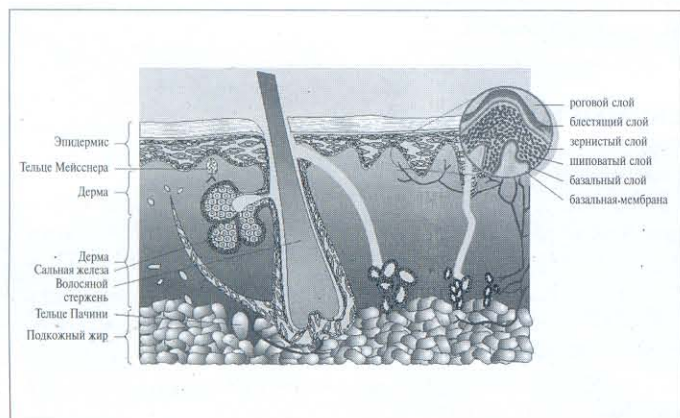


Рисунок 1. Структура кожи.

ятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей.

- Необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами.
- Только небольшой процент лекарства может проникнуть в кожу из пластыря. Это означает, что лишнее количество лекарства должно быть изготовлено и введено в систему, что приводит к увеличению стоимости системы.
- Трансдермальная система доставки препаратов может быть использована только для достаточно сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз, и для веществ, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтически эффективном количестве.

Отбор молекул лекарств для трансдермальной доставки

Несколько факторов определяют, какое из лекарственных средств пригодно для ТТС. Допуская, что лекарство является достаточно мощным и отвечает требованиям дозирования, исследователи изучают его физико-химические свойства для определения возможности проникновения лекарства через кожу в терапевтически эффективном количестве, медицинскую необходимость, возможность технологического осуществления и практического применения.

Физико-химические свойства лекарства стоят на первом месте, т.к. молекула препарата должна пройти через несколько слоев кожи, каждый из которых имеет свои отличительные особенности. Для эффективной трансдермальной доставки требуется молекула лекарства, которая обладает сродством и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме. Молекула лекарства должна быть нейтральной, так как позитивный или негативный заряд молекулы может затормозить ее продвижение через гидрофобную среду. К тому же она должна обладать достаточной растворимостью в гидрофобной и гидрофильной среде. Наконец, лекарственная молекула должна быть небольшой (молекулярный вес не должен превышать 500 Дальтон), для того чтобы обеспечить необходимую скорость ее продвижения.

Модели ТТС

Самая простая форма ТТС состоит из следующих компонентов.

- *Основная мембрана*, предотвращающая высвобождение лекарства в окружающую среду и попадание влаги из вне.
- *Лекарственный резервуар* для растворения, хранения и высвобождения препарата.
- *Мембрана*, обеспечивающая оптимальную скорость высвобождения лекарства.
- *Клей*, склеивающийся при надавливании, используемый для удержания системы в адекватном контакте с кожей.

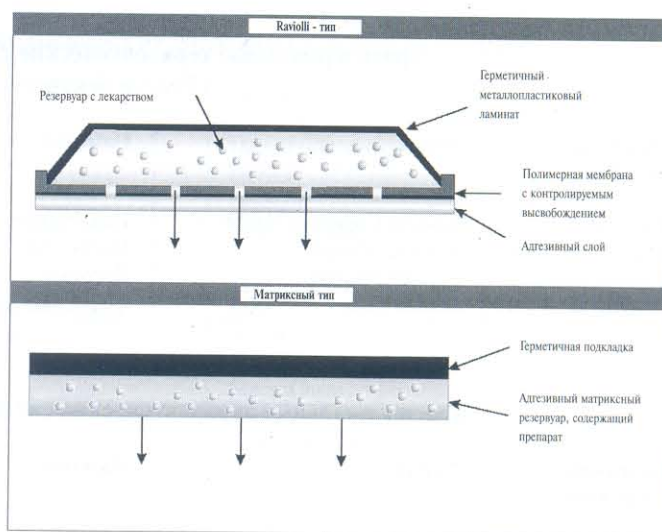


Рис. 2. Трансдермальные терапевтические системы.

- *Защитная пленка* для хранения системы.

В ранних моделях ТТС каждая функция обеспечивалась отдельно одним из компонентов (рис. 2). Эти системы, известные как «равиолли» (*ravioli systems*), изготавливаются путем введения раствора или геля с лекарством в пространство между основной мембраной и резервуаром с лекарством, затем термостатическим их сваривают с мембраной, контролирующей уровень высвобождения лекарства, по периметру покрывают клеем, склеивающимся при надавливании, и защитной пленкой. Процесс изготовления неудобен, а сам пластырь довольно громоздкий.

В новых ТТС, так называемых *матричных системах* (*matrix systems*), клей, склеивающийся при надавливании, выполняет различные функции: прилипание, хранение, высвобождение лекарства и контроль за уровнем высвобождения препарата (см. рис. 2). Процесс изготовления матричной системы сравнительно прост, а пластырь очень тонкий. Однако иногда сложно найти клей, который на протяжении времени действия ТТС может растворить лекарство и высвободить его без кристаллизации или фазы сепарации. Более того, растворение и высвобождение препарата могут снизить силу склеивания и сцепления с кожей.

ТТС являются популярными во всем мире. В табл. 1 перечислены трансдермальные препараты, зарегистрированные в России, а в табл. 2 и 3 - зарегистрированные в других странах или находящиеся на разных стадиях разработки.

Сердечно-сосудистые лекарства. Терапия стенокардии и гипертонии обычно длится в течение многих лет. При лечении этих заболеваний очень важна комплаентность пациентов, поэтому трансдермальные формы лекарств столь необходимы. Нитроглицерин используется уже более века, но его короткий период полувыведения требует частого назначения. Трансдермальное назначение позволяет поддерживать необходимую системную концентрацию в крови в течение 12-14 ч.

Таблица 1.

Трансдермальные терапевтические системы, зарегистрированные в России
(Реестр лекарственных средств, 2001)

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
Никотин	Novartis Consumer Health	Никотинелл	24 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schering-Plough	Нитро-дур	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Депонит	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Фентанил	Janssen Cilag	Дюрогезик	3 дня	Этанол	Raviolli

Таблица 2.

Трансдермальные терапевтические системы, зарегистрированные в других странах

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
17 β-эстрадиол	Berlex Labs	Climara	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17 β-эстрадиол	Novartis	Estraderm	3 дня	Нет	Raviolli
17 β-эстрадиол	Novartis, Procter & Gamble, Rhone-Poulenc Rorer, Novo Nordisk	Menorest, Vivelle	3-4 дня	Олеиновая кислота, пропиленгликоль	Матрикс
17 β-эстрадиол	Parke-Davis	FemPatch	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17 β-эстрадиол	Procter & Gamble	Alora	4 дня	Сорбитан монолеат	Матрикс
Клонидин	Boehringer Ingelheim	Catapres TTS	7 дней	Нет	Матрикс
Никотин	Elan	Prostep	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	Novartis	Habitrol	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	SmithKline Beecham	Nicoderm CQ	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	Warner-Lambert	Nicotrol	16 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Berlex Labs	Mintran	12-14 ч.	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
Нитроглицерин	Novartis	TransdermNitro	12-14 ч.	Нет	Raviolli
Нитроглицерин	Schering-Plough	Nitrodur	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Deponit	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Searle	Nitrodisc	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Скополамин	Novartis	Transderm Scop	3 дня	Нет	Raviolli
Тестостерон	Novartis	Testoderm	24 ч.	Нет	Raviolli
Тестостерон	SmithKline Beecham	Androderm	24 ч.	Этанол, глицерил монолеат, метил лауреат, глицерин	Raviolli
Фентанил	Janssen Silag	Durogesic	3 дня	Этанол	Raviolli

Другим сердечно-сосудистым препаратом в форме ТТС является клонидин (клофелин), который используется для терапии мягкой/умеренной гипертензии. Оральное назначение клонидина требует 2-3-разового приема, а его трансдермальная форма позволяет назначать один пластырь на 7 дней. Также ТТС позволяет поддерживать равномерную дозировку в плазме крови в течение 7 дней, в то время как при оральном приеме концентрация меняется «пилообразно». В России клонидин в форме ТТС пока не применяется.

Заместительная гормональная терапия. Для заместительной гормональной терапии используются два лекарственных препарата — эстрадиол и тестостерон. Эстрадиол используется для терапии симптомов, связанных с менопаузой. При оральном назначении эстрадиола большая его часть превращается в печени в малоактивный метаболит — эстрон. Трансдермальная доставка эстрадиола поддерживает желательный физиологический уровень баланса эстрадиола/эстрона. К тому же при использовании этой формы препарата концентрация его в кро-

Таблица 3.

Трансдермальные терапевтические системы, находящиеся на различных стадиях разработки

Препарат	Показания	Компании разработчики
а-Интерферон	Рак, вирусная инфекция	Helix BioPharma
GP 2128	Сердечная недостаточность	Gensia
KB R6806	Рвота	Organon
N 0923	Болезнь Паркинсона	Discovery Therapeutics
Альпростадил	Сексуальные расстройства	MacroChem
Бупренорфин	Боль	Gruenenthal
Буспирон	Тревога, депрессия, расстройство внимания	Sano
Ветепорфин	Рак, псориаз, артрит, ретинопатия	British Columbia University
Диклофенак	Боль, воспаление	Noven
Ибупрофен	Остеоартриты	MacroChem
Изосорбит динитрат	Стенокардия	Rotta
Инсулин	Диабет	Dong Shin, Helix BioPharma, IDEA
Кетопрофен	Боль, воспаление	Noven
Кеторолак	Боль	Pharmetrix
Клонидин	Гипертония	Maruho
Ксаномелин	Болезнь Альцгеймера	Eli Lilly
Лидокаин	Боль, мигрень	American Pharmed, TheraTech
Метилфенидат	Расстройство внимания	Noven
Миконазол	Микозы	Noven
Никотин	Никотиновая зависимость	Cygnus, Hercon, Noven, Pharmacia & Upjohn
Никотин и мекамиламин	Никотиновая зависимость	Sano
Нитрат	Стенокардия	Pharmetrix
Нитроглицерин	Стенокардия	Hercon, Noven
Норэтистерон ацетат	Дефицит гормонов	Ethical
Норэтистерон и эстрадиол	Дефицит гормонов	Rotta
Оксибутин	Недержание мочи	Alza
Перголид	Болезнь Паркинсона	Athena Neurosciences
Пироксикам	Боль, воспаление	Noven
Празозин	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Cygnus
Прогестоген	Дефицит гормонов	Noven
Сальбутамол	Астма	Noven
Сальбутамол + альбутерол	Астма	Sano
Селегилин	Болезнь Альцгеймера, депрессия	Somerset Laboratories
Синтетический прогестоген	Контрацепция, дефицит гормонов	Population Council
Скополамин	Рвота	Noven, Sano
Тестостерон	Гипогонадизм	Fabre
Тестостерон	Гипогонадизм, остеопороз	Ethical
Тестостерон	Дефицит гормонов	TheraTech
Тестостерон и эстрадиол	Дефицит гормонов	TheraTech
Тиатолсерин	Болезнь Альцгеймера	Axonix
Тиацимсерин	Болезнь Альцгеймера	Axonix
Тулобутерол	Астма	Hokuriku
Фенопрофен	Боль, воспаление	Noven
Физостигмин	Болезнь Альцгеймера	Pharmetrix
Флубипрофен	Боль, воспаление	Noven
Эстрадиол	Дефицит гормонов	Cygnus, Fabre, Hercon, Nitto Electric, Pharmetrix, Servier
Эстрадиол и левоноргестрел	Дефицит гормонов	Gruenenthal
Эстрадиол и норэтистерон	Дефицит гормонов	Ethical, Novartis
Эстрадиол и прогестин	Дефицит гормонов	Cygnus, TheraTech
Эстрадиол с синтетическим прогестогеном	Дефицит гормонов	Sano
Эстроген	Дефицит гормонов	Elan
Эстроген и прогестин	Дефицит гормонов	Hercon
Эстроген и прогестоген	Дефицит гормонов	Fournier, Sano
Эстроген и прогестоген	Контрацепция	Cygnus, Pharmetrix
Этинилэстрадиол	Дефицит гормонов	Cygnus
Этинилэстрадиол и нортинодрон ацетат	Дефицит гормонов	Warner-Lambert

ви составляет 1/6 часть от введенной дозы, в отличие от 1/20 концентрации при оральном приеме. ТТС с эстрадиолом может высвобождать эстрадиол до 7 дней.

Другой препарат — тестостерон — используется в заместительной гормональной терапии мужского гипогонадизма.

В России ТТС для заместительной гормональной терапии пока не применяются.

Заместительная терапия никотиновой зависимости. Эффективная помощь при прекращении курения — замещение никотина — требует использования медицинских препаратов, содержащих никотин. Жевательные резинки с никотином существуют уже более 20 лет. Однако жевательные резинки обеспечивают неравномерную доставку никотина и ассоциируются с окрашиванием зубов, неприятным вкусом, зубной болью, стоматологическими проблемами и желудочно-кишечными расстройствами. Трансдермальная доставка никотина обходит эти потенциальные проблемы и обеспечивает легкость применения. К тому же одна аппликация поддерживает постоянный уровень никотина в крови в течение 24 ч.

Анальгетики. Трансдермальная доставка анальгетиков для терапии хронической боли является важной альтернативой для перорального и внутривенного назначения. Например, длительное 3-дневное действие трансдермальной формы фентанила. Эта форма обеспечивает купирование хронической боли у онкологических пациентов, а также позволяет избежать затрат на 3-4-разовое введение инъекций морфина, на вызов медицинской сестры, бригады скорой помощи, назначения противорвотных средств, на расходные материалы, а также другие материальные и нематериальные затраты родственников, и ликвидации некоторых неблагоприятных реакций морфина.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТТС

Доставка лекарств через кожу подчинена существенным взаимосвязям, которые ограничивают общее применение этой технологии. Сегодня исследуется много подходов, чтобы преодолеть барьерные свойства кожи и улучшить возможности применения ТТС. Чтобы достичь нового уровня, необходимо разработать технологии, посредством которых проницаемость лекарственного средства могла бы стать обратимой, предсказуемой и контролируемой. Усилия по усовершенствованию технологий делятся на три категории: химические, биохимические и физические.

Усовершенствование химических составляющих ТТС. Химическое усовершенствование трансдермальных систем доставки лекарственного средства ведет к использованию внешних химических субстанций, для того чтобы помочь лекарствам проникнуть через кожный барьер, путем разрушения упорядоченной структуры межклеточного жирового слоя

stratum corneum. Эта модификация ведет к улучшению текучести этого слоя и растворимости лекарства в роговом слое. Многочисленные химические соединения использовались или оценивались по их способности расширить проникновение молекул лекарственного средства сквозь кожу. Они расположены следующим образом: от многоатомных спиртов до жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот к терпенам. Несмотря на перспективы химических веществ, усиливающих проникновение молекул лекарств через кожу, лишь немногие из них использовались в коммерческих трансдермальных системах доставки, главным образом из-за затрат, связанных с регулирующими регистрационными требованиями (доказательство увеличения проникающей способности; исследования их краткосрочной и долгосрочной безопасности и токсичности).

Фармкомпании достигают все большего понимания механизмов действия химических «веществ-усилителей» и их продолжительных и кратковременных эффектов, эти средства будут шире использоваться, потому что они позволяют обеспечить наилегчайший путь усовершенствования ТТС.

Усовершенствование биохимических составляющих ТТС. При биохимическом усовершенствовании молекула лекарственного средства подвергается кратковременному физико-химическому изменению, которое облегчает ее движение через роговой слой. Измененная молекула лекарственного средства (пролекарство) терапевтически неактивна. После проникновения в роговой слой она подвергается гидролитической или ферментативной биотрансформации, чтобы восстановить исходное терапевтически активное лекарственное вещество. Возможность применения этого подхода была доказана с различными лекарствами. Однако эта область разработок все еще находится на ранней стадии развития, и пока не существует коммерческого использования таких трансдермальных систем доставки лекарственного средства, но этот подход скоро будет разработан. Разработчик нового пролекарства должен будет собрать всю информацию, связанную с безопасностью, токсичностью и эффективностью, необходимыми для регистрации препарата. Стоимость и время, необходимые для этого, значительны.

Еще один вариант — использование везикул жира, сохраняющих лекарственные средства (подобно липосомам), которые могут проникать сквозь кожу и самостоятельно депонироваться в роговом слое. Там они могут действовать как системы с контролируемым высвобождением. Исследовательские усилия по расширению эффективности жировых везикул все еще находятся на ранних стадиях изучения. Однако многие парентеральные системы, использующие жировые везикулы, уже много лет применяются на практике. Такие везикулы были хорошо изучены, и значительная информация относительно их безопасно-

сти, токсичности и способности к биологическому распаду уже доступна. Если молекула лекарственного средства была просто инкапсулирована, без изменения физических или химических свойств, то при регистрации таких трансдермальных форм потребуются меньше формальностей. Следовательно, этот подход расширения применения является многообещающим.

Усовершенствование физических свойств. При физическом усовершенствовании трансдермальных систем доставки лекарственных средств внешние стимулы или сила, используемая для проведения лекарственного средства через кожу, особенно через самый наружный слой. Внешние силы производят обратимые физические изменения в пределах рогового слоя. Используются три подхода: ионофорез, сонофорез и электрофорез. Эти подходы могут позволять трансдермальным системам доставлять большие ионные молекулы пептидов или белков, которые не могут быть доставлены пассивной диффузией сквозь кожу. К тому же уровень доставки хорошо контролируется величиной и продолжительностью внешних стимулов. Наконец, как и в случае с парентеральными препаратами, начало действия лекарства очень быстрое из-за относительно короткого времени, необходимого для того, чтобы лекарство попало в кровь. Быстрое начало действия очень важно для терапии раковых болей, диабета и других состояний.

Ионофорез - использование внешнего электрического тока для того, чтобы транспортировать заряженную молекулу сквозь кожу. В этом процессе, который уже известен более ста лет, ионная молекула несет заряд через мембрану кожного барьера, чтобы замкнуть цепь. В настоящее время проводится много исследований, изучающих использование этой методики для доставки больших молекул лекарственных средств или наркотиков, для купирования раковой боли.

Сонофорез использует ультразвуковые волны для того, чтобы разорвать роговой слой и вызвать раскрытие пор, что облегчает транспорт лекарственных молекул. Хотя возможность такого подхода была доказана, системы доставки лекарственного средства, использующие сонофорез, все еще находятся на ранней стадии развития, а коммерческое использование не ожидается в ближайшем будущем.

Электрофорез использует высоковольтный миллисекундный импульс для создания транзитных путей сквозь роговой слой, чтобы облегчить проникновение больших молекул лекарственного средства. Возможность применения этого подхода была доказана. Однако методы доставки лекарственного средства, использующие эту технологию, все еще находятся на ранней стадии развития, а огромное количество проблем с безопасностью еще не разрешены, т.к. электрофорез использует высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи.

Заключение. Несмотря на тесную физико-химическую взаимозависимость, трансдермальная доставка лекарственного средства имеет большие перспективы как альтернатива перорального и внутривенного назначения. Возможность управляемо ввести определенное количество лекарственного средства в течение продолжительного периода времени делает привлекательными ТТС для пациентов, страдающих от хронических состояний, особенно для терапии хронических болей у инкурабельных онкологических больных, а также для лечения астмы. Кроме того, эти системы могут использоваться для гормонозаместительной терапии и контрацепции. В силу того, что трансдермальная доставка является простой в назначении, этот подход будет особенно привлекательным для пожилых пациентов, где комплаентность является одной из важных проблем.

В области гормонозаместительной терапии и контрацепции разработчики лекарственных средств пытаются использовать новые трансдермальные системы доставки для введения нескольких гормонов одновременно, следовательно, уменьшая неблагоприятные реакции, появляющиеся при введении только эстрогена. Комбинированные пластыри, которые доставляют эстроген и прогестерон одновременно, находятся на заключительных стадиях разработки.

Усовершенствование технологий даст возможность увеличить разнообразие препаратов, которые могут быть доставлены трансдермально, особенно для больших и ионизированных молекул биотехнологических лекарственных средств, которые в настоящее время могут быть введены только через болезненные инъекционные процедуры.

Кроме того, трансдермальная форма доставки лекарств дает фармацевтическим компаниям конкурентные преимущества на пути разработки лекарственных веществ: по затратам и наименьшему времени, необходимым для разработки, в патентной защите, защите от демпингующих генериковых компаний. По оценкам специалистов по анализу фармацевтического рынка, мировые объемы продаж трансдермальных систем доставки лекарств будут расти. Это будет связано как с разработкой новых лекарств, так и с увеличением количества трансдермальных систем доставки.

Эти технологии достаточно хорошо изучены, но ни один из методов трансдермальных систем доставки не стал настолько популярным и крупным достижением, чтобы заменить другие пути введения лекарств. Однако всего лишь 20 лет назад не было никакой возможности доставлять лекарства через кожу для системного действия. Может быть, в последующие годы некоторые многообещающие достижения в технологиях позволят усовершенствовать этот путь доставки.