

УДК 615.276:615.4

Анализ наружных лекарственных форм с нестероидными противовоспалительными средствами

Сушинская О. А., Голяк Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен анализ наружных лекарственных форм с нестероидными противовоспалительными средствами (далее — НПВС), зарегистрированных на рынке Республики Беларусь. Установлено, что гели с НПВС составляют 76 % от всех наружных лекарственных форм с НПВС, а самым распространенным действующим веществом является диклофенак. Проведен анализ инновационных лекарственных форм для наружного применения с НПВС, зарегистрированных на зарубежных фармацевтических рынках. Выявлено, что перспективными для разработки наружными формами с НПВС являются спреи, трансдермальные пластыри и пены.

Ключевые слова: наружная лекарственная форма, нестероидные противовоспалительные средства, маркетинговые исследования, анализ рынка, эмульгель, спрей, пена, трансдермальная терапевтическая система.

Введение. Согласно Государственной программе развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 2016–2020 годы одним из главных вопросов развития современной фармацевтической отрасли является расширение номенклатуры наиболее эффективных лекарственных средств (далее — ЛС), а также создание новых современных инновационных лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Наружные ЛС являются широко используемыми формами в таких областях медицины, как ревматология, травматология и ортопедия, хирургия, неврология и спортивная медицина. По распространенности заболевания опорно-двигательного аппарата находятся на третьем месте после болезней органов кровообращения и пищеварения. В структуре первичной инвалидности они занимают второе место, а в причинах временной нетрудоспособности находятся на первом месте. Согласно официальной статистике Всемирной организации здравоохранения, различными болезнями опорно-двигательного аппарата в мире страдает 80 % населения [1]. Наиболее часто среди заболеваний опорно-двигательного аппарата встречаются патологии суставов конечностей и позвоночника, а самым распространенным симптомом является воспаление и боль в суставах, в шейной области и нижней части спины. При назначении лечения лекарственными средствами первого выбора являются НПВС, облегчающие симптоматику и течение болезни. Использование наружных форм НПВС является практически единственным выбором для пациентов, не переносящих побочные эффекты от перорального применения НПВС.

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке лекарственные формы с НПВС для нанесения на кожные покровы представлены следующими видами: мази, крема, гели и эмульгели, трансдермальные пластыри, спреи и пены. Поэтому данная фармакотерапевтическая группа является перспективной для Республики Беларусь в области фармацевтической разработки инновационных наружных лекарственных форм с контролируемым высвобождением действующего вещества, пролонгацией эффекта, уменьшением риска развития местных побочных реакций и удобством их применения.

Цель работы — выявление перспектив в области фармацевтической разработки инновационных наружных лекарственных форм с НПВС в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Материалы формировались на основе официальных Реестров лекарственных средств Республики Беларусь, России, Украины и некоторых стран Европы [2–5], с использованием интернет-источников, в опубликованных справочниках, информационных бюллетенях и специальных медицинских и фармацевтических изданиях.

Методы исследования — маркетинговые исследования, анализ данных, сравнение и обобщение полученных данных.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа наружных ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь по виду представлены в таблице 1 и на рисунке 1 [2].

Таблица 1 — Количество зарегистрированных наименований наружных ЛС с НПВС (на сентябрь 2019 г.)

Наружная лекарственная форма	Количество наименований ЛС на рынке Беларуси
Мазь	4
Гель (в том числе эмульгель)	34 (3)
Крем	6
Пластырь	1
Спрей	—
Пена	—
Общее количество	45

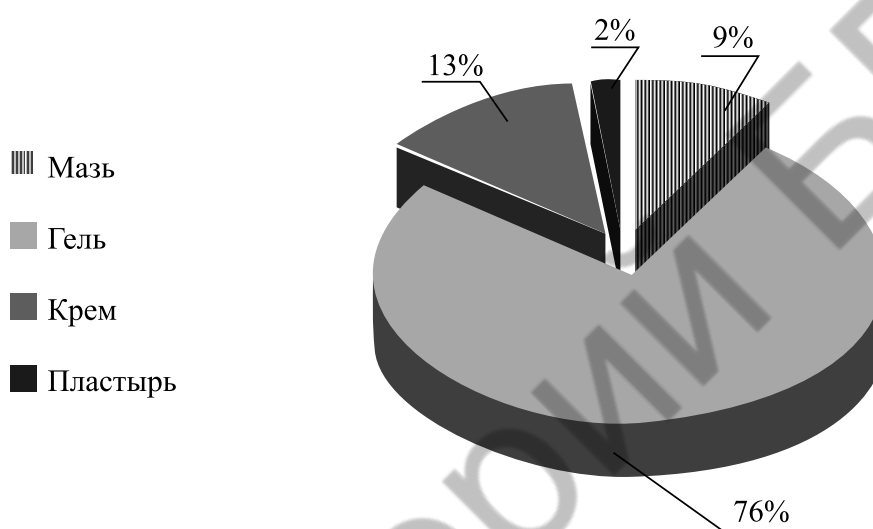


Рисунок 1 — Соотношение различных видов наружных лекарственных форм с НПВС на рынке Республики Беларусь

По результатам анализа Государственного реестра ЛС Республики Беларусь было выявлено, что в нашей стране зарегистрировано 45 наименований наружных форм с НПВС, самой распространенной из них является гель. Также на белорусском рынке присутствуют мази, крема и один трансдермальный пластырь. Стоит заметить, что на рынке отсутствуют инновационные формы с НПВС в виде спреев и аэрозольных пен.

Результаты анализа наружных ЛС по действующему веществу в соответствии с Государственным реестром ЛС Республики Беларусь (на сентябрь 2019 г.) представлены в таблице 2 и на рисунке 2 [2].

Таблица 2 — Анализ действующих веществ в наружных лекарственных формах с НПВС

Действующее вещество/ лекарственная форма	Мазь	Крем	Гель	Пластырь/ТТС	Спрей	Пена	Общее количество
Диклофенак	1	1	12	—	—	—	14
Ибупрофен	1	2	4	—	—	—	7
Ацеклофенак	—	1	—	—	—	—	1
Кетопрофен	—	2	8	1	—	—	11
Индометацин	2	—	5	—	—	—	7
Нимесулид	—	—	4	—	—	—	4
Кеторолак	—	—	1	—	—	—	1

По результатам анализа действующих веществ из группы НПВС можно сделать вывод, что наиболее распространенным в Беларуси топическим НПВС является диклофенак в виде двух его солей: диклофенака натрия и диклофенака диэтиламина, что составляет значительную часть рынка. На втором месте представлен кетопрофен и на третьем — ибупрофен и индометацин.

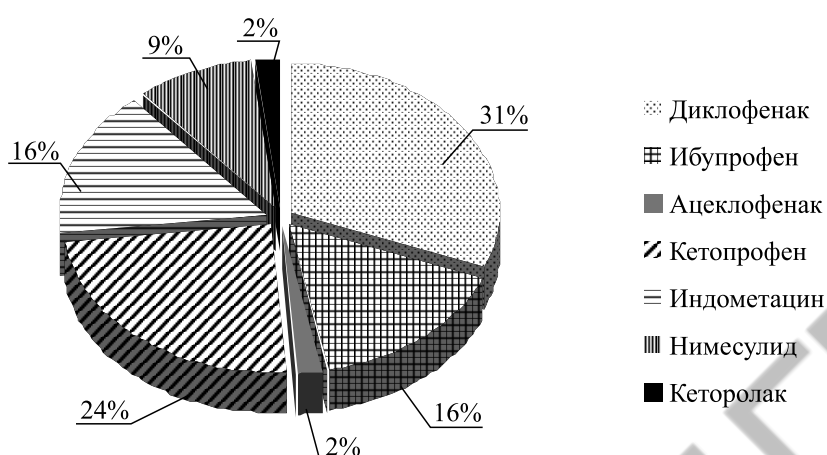


Рисунок 2 — Соотношение различных НПВС в наружных лекарственных формах на рынке Республики Беларусь

Из всех зарегистрированных наружных лекарственных форм белорусскими производителями выпускаются 12 наименований геля, 3 наименования мазей и 2 крема. Производство этих ЛС обеспечивают три белорусских предприятия: ООО «Фармтехнология», РУП «Белмедпрепараты» и ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Остальные 28 наименований (62 %) представлены импортными производителями (рисунок 3).

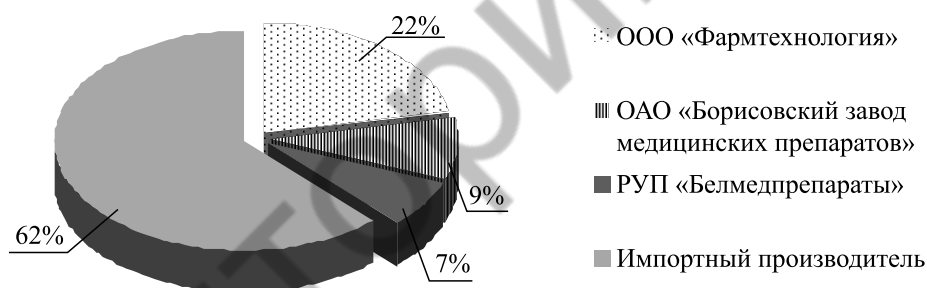


Рисунок 3 — Соотношение производителей наружных лекарственных форм с НПВС в Республике Беларусь

При изучении Реестров лекарственных средств зарубежных стран (стран Европы, Российской Федерации и Украины), официальных сайтов интернет-аптек, а также данных опубликованных справочников и информационных бюллетеней было обнаружено большое количество современных и перспективных топических форм с НПВС. Примеры инновационных топических форм с НПВС, зарегистрированных за рубежом, представлены в таблице 3 [3–5].

Таблица 3 — Инновационные формы ЛС для наружного применения с НПВС

Инновационная наружная лекарственная форма	Действующее вещество	Торговое наименование ЛС
Эмульгель или липогель	Диклофенак	Вольтарен® Эмульгель®, Диклак® Липогель
Спрей	Диклофенак	Вольтарен® Спрей, Inflamax® Spray, Uniren Spray, DicloFlex® Spray, Dynapar QPS®, Mobilat®, Диклофенак-здоровье ультра
	Ибупрофен	Ibuleve® Spray, Неофен Белупо Спрей
	Кетопрофен	Ketospray®
	Индометацин	Elmethacin® Spray, IndoTop-ratiopharm® Spray
	Этофенамат	Traumon® Spray

Инновационная наружная лекарственная форма	Действующее вещество	Торговое наименование ЛС
Трансдермальная терапевтическая система/пластырь	Диклофенак	Вольгарен® Пластырь, Olfen™ Patch, Diclofenac-ratiopharm® Patch, DicloTouch™, Flector® Patch, DicloPlast™, Dicloream® Patch
	Кетопрофен	ArthroTouch™, Infen™ Plaster, КетоПластин, Kenon-L Patch, KefenTech, Ketoprofen Hydrogel Patch, KetoPlast™, KetoTop® Plaster
	Пироксикам	Piroxicam Macroham®, Brexidol®, Dolaut mono
	Ибупрофен	Nurofen®, Ibusas
	Флурбипрофен	TransAct® lat
Пена (аэрозольная пенка)	Диклофенак	Voltagan®, Itamidol, Dicloream®, Доросан, Traulen, Flector®, Dolaut, Diclofenac Zentiva®, Diclofenac Mylan
	Пироксикам	Brexidolart, Pirobec®, Lampoflex
	Кетопрофен	Артрозилен

Необходимо отметить, что на белорусском рынке присутствует оригинальное ЛС с диклофенака диэтиленамином в виде эмульгеля Вольгарен® Эмульгель®. Данной разработкой занималась швейцарская компания *Novartis Pharma Services*. Эмульгель представляет собой масляную эмульсию 1,16 % диклофенака диэтиламина в водном геле с добавлением изопропанола и пропиленгликоля. Преимущества такой инновационной формы геля в том, что за счет липофильной основы происходит быстрое всасывание диэтиленаминовой соли диклофенака с поверхности кожи, а за счет гидрофильной фазы происходит охлаждение воспаленного места. Кроме того, эмульгель образует концентрационный градиент между кожей и синовиальной оболочкой сустава и распределяется в синовиальной жидкости [6].

На рынках Российской Федерации и Украины зарегистрирован Диклак® Липогель 1 % (*Sandoz Inc.*, Словения), который также представляет собой эмульсионный гель [3, 4].

Интересным способом трансдермальной доставки эмульгеля является аэрозольная форма упаковки. Например, на рынках Германии, Франции и Италии присутствует эмульгель диклофенака диэтиленамина 3 % в виде аэрозоля, на рынке Российской Федерации также есть 1 % аэрозоль-эмульгель с диклофенаком Доросан (*Rottapharm Ltd.*, Италия) [3]. Особенностью такой упаковки является то, что во флаконе ЛС находится в виде эмульгеля со смесью пропеллентов, а при высвобождении из клапанно-распылительного устройства превращается в пену, поскольку в состав эмульгеля добавлен поверхностно-активный компонент полисорбат-80. Поверхностно-активные вещества также используют для обеспечения стабилизации пены.

Огромное преимущество такой формы выпуска является ее дозированность, так как при распылении высвобождается одинаковое количество ЛС, ограниченное выходным отверстием распылителя. Кроме того, пены для наружного применения могут образовывать защитную пленку на поверхности кожи, пролонгируя действие ЛС. Кроме пен с диклофенаком, например, на рынке Италии присутствуют аэрозольные пены с пироксикамом и кетопрофеном.

Спреи являются еще одной инновационной формой трансдермальной доставки НПВС, которые широко представлены на рынках Европы, Российской Федерации и Украины, однако в Республике Беларусь не зарегистрировано ни одного ЛС в данной форме. Например, широко известен спрей с диклофенаком Вольгарен® Спрей 4 % (*Novartis Consumer Health, S.A.*, Швейцария), который представляет собой микроэмульсию [3–5].

Микроэмульсия — это микрогетерогенная система, которая образуется при смешивании двух взаимно нерастворимых жидкостей и с диаметром капелек дисперсной фазы от 10 до 200 нм. Преимущество такой формы заключается в том, что благодаря малым размерам капелек, в отличие от обычных эмульсий, микроэмульсии являются термодинамически устойчивыми системами и, как правило, однородными и прозрачными [7]. При распылении микроэмульсии на кожные покровы, она быстро впитывается, проникает в глубокие слои кожи, а также может образовывать на поверхности кожи тонкую пленку, тем самым пролонгируя эффект действующего вещества. Спреи являются дозированной лекарственной формой, кроме того, такая форма доставки является удобной для применения и экономичной.

Кроме диклофенака, например, на фармацевтическом рынке Великобритании представлен спрей с ибупрофеном *Ibuleve® Speed Relief Spray 5 % (Diomed Ltd., Великобритания)*, на рынке Украины присутствует Неофен Белупо Спрей 5 % (*Belupo Ltd., Хорватия*) [4, 5]. Также известны спреи с кетопрофеном, индометацином и этофенаматом в виде растворов.

Еще одной перспективной для Республики Беларусь наружной лекарственной формой являются трансдермальные пластыри. К основным преимуществам данной лекарственной формы можно отнести длительную и непрерывную подачу лекарства через неповрежденную кожу в организм, а также обеспечение максимального терапевтического эффекта лекарственного вещества при его минимальной концентрации, что делает лечение доступным и удобным [8].

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрирован только один пластырь КетоПластин (*Sinil Pharmaceutical Co. Ltd., Республика Корея*) с содержанием кетопрофена 30 мг. Действие пластыря начинает проявляться спустя 2–3 ч после нанесения на кожу. Время достижения пиковой плазменной концентрации составляет 5–6 ч, уровень в плазме крови составляет 0,08–0,15 мкг/мл [2]. Интересной формой является гидрогелевая ТТС с кетопрофеном *Ketoprofen Hydrogel Patch (Caleb Pharmaceuticals Inc., Тайвань)*. Система представляет собой мягкую тканевую подложку и гидрогелевый матрикс в котором находится 30 мг кетопрофена.

На рынке России присутствует Вольгарен® Пластырь (*Novartis Consumer Health, S.A., Швейцария*). Представляет собой основу с нанесенным адгезивным слоем, содержащим 30 мг диклофенака натрия. Количество диклофенака, которое всасывается системно из пластыря Вольгарен® в течение 24 ч, сходно с таковым при применении эквивалентного количества препарата Вольгарен® Эмульгель® [3]. На зарубежных рынках также присутствуют трансдермальные пластыри Олфен™ (*Merckle GmbH, Германия*) с содержанием диклофенака натрия 140 мг, Флектор® (*IBSA Institut Biochimique S.A., Швейцария*) с содержанием диклофенака эполамина 180 мг. Один трансдермальный пластырь рассчитан на непрерывное использование на протяжении 12 ч [5].

Впервые пластырь с ибупрофеном был создан в Англии профессором Д. Хэддлтоном, его коллегами из Уорикского университета и сотрудниками компании *Medherant*. Трансдермальный пластырь Нуروفен® (*Reckitt Benckiser Healthcare Ltd., Великобритания*) содержит 200 мг ибупрофена. Ибупрофен непосредственно растворяется в адгезиве пластыря и поддерживается в жидкой форме, поэтому его можно непрерывно использовать в течение 24 ч. В Италии, Норвегии и Швеции зарегистрирован трансдермальный пластырь *Vrexidol® (Promedica Srl., Италия)* с содержанием пироксикама 14 мг, кроме того, предпринимаются попытки создания пластыря с мелоксикамом [5].

Заключение. В Республике Беларусь зарегистрировано 45 наименований наружных лекарственных форм с НПВС в виде гелей, мазей, кремов и пластыря. Большую долю, а именно 62 % занимают средства импортного производства. Диклофенак является самым используемым действующим веществом во всех наружных лекарственных форм как на белорусском рынке, так и на зарубежных, поскольку считается «золотым стандартом» в фармакотерапии заболеваний опорно-двигательного аппарата.

В Беларуси практически отсутствуют инновационные топические формы с НПВС, на рынке представлен только Вольгарен® Эмульгель® в концентрациях 1 и 2 % и пластырь КетоПластин 30 мг. Спреи и аэрозольные пены с НПВС в республике не зарегистрированы.

На зарубежных фармацевтических рынках Европы, Российской Федерации и Украины широко представлены инновационные топические формы с НПВС. В виде спреев выпускаются диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, этофенамат. В виде аэрозольных пен — диклофенак, кетопрофен, пироксикам. В виде трансдермальных пластырей — диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, пироксикам, флурбипрофен.

Таким образом, можно сделать вывод об узкой широте ассортимента топических форм НПВС в Беларуси и о необходимости обратить внимание отечественной фармацевтической промышленности на разработку инновационных наружных лекарственных форм с НПВС.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.who.int/ru>. — Дата доступа : 23.08.2019.
2. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.rceth.by/Refbank>. — Дата доступа : 14.09.2019.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. — Дата доступа : 25.08.2019.

4. Державний ре°Стр лікарських засобів України [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.drlz.com.ua>. — Дата доступа : 25.08.2019.
5. The Drugs.com Database [Electronic resource]. — Mode of access : <https://www.drugs.com/>. — Date of access : 25.08.2019.
6. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology : Emulgel / Ajazuddin [et al.] // J Control Release. — 2013. — Vol. 171(2). — P. 122–132.
7. Microemulsions for topical use — a review / Nirmala Grampurohit [et al.] // Ind. J. of Pharm. Ed. And Researh. — 2011. — Vol. 45. — P. 100–107.
8. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств / В.В. Береговых [и др.] // Вестник МИТХТ. — 2012. — № 5. — С. 17–22.

Analysis of external dosage forms with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Sushinskaya O. A., Golyak N. S.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The analysis of external dosage forms with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), registered on the market of the Republic of Belarus is carried out. It was found that gels with NSAIDs make up 76 % of all external dosage forms with NSAIDs and the most common active ingredient is diclofenac. The analysis of innovative drug forms for external use with NSAIDs registered in foreign pharmaceutical markets is carried out. It was revealed that promising for the development of external forms with NSAIDs are sprays, transdermal patches and foams.

Keywords: external dosage form, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, marketing research, market analysis, emulgel, spray, foam, transdermal therapeutic system.

Поступила 30.09.2019