

УДК: 615.454:614.272

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОДВИЖЕНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Гурина Н.С., Голяк Н.С., Прокопов П.Ю.

УО «Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск. Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена маркетинговому анализу рынка трансдермальных терапевтических систем (ТТС) в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и сравнению с рынками Европейского союза (ЕС) и США. Рассмотрены требования к действующим веществам, конструкции систем, выбор вспомогательных веществ и материалов для производства. Изучен ассортимент ТТС в Республике Беларусь и Российской Федерации в сравнении с рынками ЕС и США. Отмечен значительный рост популярности ТТС для терапии хронических заболеваний и отказа от курения. Обозначены возможности для локализации производства в странах ЕАЭС, необходимость повышения осведомленности населения и врачей.

Ключевые слова: Трансдермальная терапевтическая система; трансдермальный пластырь; рынок ЕАЭС; отечественное производство.

Введение. Трансдермальная терапевтическая система – высокотехнологичная лекарственная форма (ЛФ) для контролируемого чрескожного транспорта лекарственного вещества в организм. Принцип работы ТТС основывается на пассивной диффузии лекарственного средства (ЛС) через кожу. Преимущество данной лекарственной формы заключается в длительном (сутки, недели), непрерывном поступлении действующего вещества в кровеносное русло с постоянной скоростью. Трансдермальные терапевтические системы на данный момент новая и не освоенная лекарственная форма. Поэтому разработка такой лекарственной формы выгодна для предпринимателя, эффективна для конечного потребителя ввиду простоты использования и терапевтического эффекта. В этом контексте трансдермальные терапевтические системы перспективное направление, сочетающее контролируемое высвобождение активных компонентов, снижение побочных эффектов и повышение комплаентности пациентов. На фоне роста числа хронических заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, гормонозависимых и болевых синдромов, спрос на инновационные формы лекарств, обеспечивающие стабильную концентрацию в крови без необходимости частого приема, стремительно увеличивается.

Цель работы: изучить основные характеристики ТТС, определить преимущества и трудности в производстве ЛФ, провести сравнительный анализ рынка ТТС, определить перспективы производства и регистрации на территории Республики Беларусь.

Материалы и методы. Анализ реестров, зарегистрированных лекарственных препаратов стран-участниц ЕАЭС, размещенных в интернете. Анализ научных статей, посвященных созданию и распространенности ТТС. Анализ интернет-сайтов, содержащих информацию о наличии в аптеках и ценах на лекарственные препараты в странах ЕАЭС. Статистический анализ результатов в программе Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Механизм проникновения экзогенных веществ через кожу многоступенчатый процесс, он связан со сложным морфологическим строением кожи. Лекарственные вещества (ЛВ) проникают в организм через кератиновый (роговой) слой кожи путем абсорбции, частично через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь сложным физико-химическим изменениям.

Первой из возможных трудностей в изготовлении ТТС является выбор активной фармацевтической субстанции, которая должна удовлетворять сразу нескольким критериям, приведенных в табл. 1.

Таблица 1 – Физико-химические и биологические свойства лекарственных веществ для ТТС

Физико-химические свойства	Биологические свойства
Молекулярная масса до 500 Да	Эффективность при малых периодических дозах
Липофильность и гидрофильность одновременно	Короткий период полувыведения
Стабильность при контакте с кожными покровами	Отсутствие раздражения и сенсибилизации на коже
Нейтральный заряд	

Трансдермальные лекарственные формы актуальны для ЛВ, их концентрацию необходимо поддерживать в крови больного в небольших количествах в течение длительного времени или постоянно в течение всей жизни, соответственно должны быть эффективны в малых дозах, быстро выводиться и не вызывать раздражение на месте аппликации [1].

Конструкция каждой ТТС содержит:

- непроницаемая подложка: предотвращает потерю ЛВ в окружающую среду и защищает от внешнего воздействия;
- матрица: содержит ЛВ, диспергированное или растворенное в полимерных материалах;
- вспомогательные вещества: улучшают проникновение ЛВ через кожу и их распределение в слое матрицы;
- адгезивный слой: обеспечивает прикрепление ТТС к коже;
- защитная пленка: удаляется перед нанесением ТТС.

Существует два основных типа конструкций ТТС:

- резервуарная: ЛВ содержится в резервуаре, который отделен от адгезивного слоя мембраной;
- матричная: ЛВ диспергировано или растворено в матрице, которая контактирует с кожей.

Исходя из этого, предприятие-изготовитель должно иметь возможность обеспечить наличие компонентов ЛФ, а в идеале – сам производить такие материалы, чтобы исключить зависимость от поставщиков [2].

В состав ТТС вводятся дополнительные компоненты. Они составляют основу полимерной матрицы или резервуара, являются усилителями проницаемости и выполняют другие функции.

Полимерные матрицы. Полимеры используются для контроля скорости высвобождения лекарственного средства и адгезии. Полимерная матрица может быть получена путем диспергирования лекарственного средства в жидких или твердых синтетических полимерах. Идеальные характеристики материала включают стабильность, отсутствие реакции с ЛВ, простоту изготовления и экономичность. Полимер и его побочные продукты должны быть биосовместимы с кожей, а механические характеристики не должны суще-

ственно ухудшаться при введении в него значительного количества ЛВ.

Поливинилпирролидон (ПВП). Мономер N-винилпирролидона подвергается реакции полимеризации с образованием поливинилпирролидона, водорастворимого полимера. ПВП биосовместим, биоразлагаем, инертен и растворим в воде. Было обнаружено, что ПВП подходит для трансдермальных пластырей из-за его способности образовывать пленки. Использование ПВП сопряжено с трудностями из-за присущей ему гидрофильности и гигроскопичности. Поскольку пленки поливинилпирролидона гигроскопичны, они поглощают много водяных паров, что приводит к микробному загрязнению и делает пластыри непригодными к использованию. Сочетание ПВП и этилцеллюлозы позволяет обойти эти проблемы и повысить качество и эффективность.

Акриловая кислота. Пластыри с лекарственным веществом внутри матрицы созданы с использованием матриц на основе акриловой кислоты и пластификаторов. Eudragit RL PM, Eudragit S-100, Eudragit RS PM и Eudragit E-100 – некоторые из полимеров, пригодные для производства ТТС.

Сшитый полиэтиленгликоль (ПЭГ). ПЭГ предпочтительные полимеры для применения в ТТС, благодаря своей биосовместимости. ПЭГи, сшитые трис (6-изоцианатогексил) изоциануратом с помощью уретан-аллофанатной связи, могут транспортировать белки и создавать полимерные сети, которые могут набухать в забуференном фосфатом физиологическом растворе или этаноле и образовывать гель.

Некоторые неионогенные поверхностно-активные вещества, включая сорбитан моностеарат, лецитин и твин, проявляют склонность к образованию обратных мицелл. При добавлении воды эти поверхностно-активные вещества в органическом растворителе подвергаются ассоциативной переориентации с образованием геля. Данные органогели могут служить матрицей для улучшенной трансдермальной доставки лекарств.

Усилители проницаемости – химические вещества, которые модифицируют кожный барьер, обеспечивая повышенное проникновение желаемых веществ. Считается, что усилители проницаемости воздействуют на роговой слой, способствуя проникновению веществ

в кожу. Усилители проницаемости классифицируются следующим образом:

1) Растворители. Вещества, повышающие проникающую способность за счет набухания и разжижения липидов. Примеры: вода, спирты, алкилметилсульфоксиды, диметилацетамид, диметилформамид, пирролидон, пропиленгликоль, глицерин.

2) Сурфактанты. Используются для усиления диффузии, особенно гидрофильных лекарственных средств. Эти соединения раздражители кожи. Анионные поверхностно-активные вещества могут проникать в кожу и активно взаимодействовать с ней, вызывая значительные изменения. Катионные поверхностно-активные вещества больше вызывают раздражение, чем анионные, поэтому они не получили широкого применения в качестве усилителей проницаемости кожи. Примеры: анионные поверхностно-активные вещества: диоктилсульфосукцинат, лаурилсульфат натрия и декодецилметилсульфоксид. Неионные поверхностно-активные вещества: Pluronic F127 и Pluronic F68. Соли желчных кислот: таурохолат натрия, дезоксихолат натрия и таурогликохолат натрия.

3) Адгезивы. Фиксирование пластыря на коже достигается за счет использования адгезива, чувствительного к давлению. Он должен соответствовать следующим критериям:

не вызывать раздражения или сенсibilизации кожи при контакте;

пластырь должен прочно прилипать к коже в течение всего периода дозирования, не смещаясь при выполнении каких-либо действий;

процесс удаления должен быть простым, не оставляющим стойких следов на коже;

должен соприкасаться с кожей. Используются клеи, чувствительные к давлению, включают полиизобутилены, акрилы и силиконы.

4) Защитная мембрана. Это непроницаемый материал, он обеспечивает защиту продукта при нанесении на кожу. В качестве примеров можно привести металлопластиковый ламинат, пластиковую подложку с абсорбирующей прокладкой, окклюзионную подложку-основание и клейкую пенопластовую прокладку (эластичный полиуретан).

Выбор пленочной основы для ТТС. Материал подложки: полиэтилен, сложный полиэфир, полиэтилентерефталат, полипропилен,

полисилоксан, поливинилхлорид или полиуретан. Толщина: от 2 до 1000 мкм.

Материалы мембраны: полиэтилен, полипропилен, сополимер этилена и винилацетата.

Полимерная композиция наносится на пленку-подложку. Содержит лекарственное вещество, диспергированное или растворенное в полимерной матрице. Толщина: от 12 до 250 мкм [2].

Для анализа современного состояния и тенденций развития были изучены рынки стран ЕАЭС, а также ведущих стран ЕС и США, в которых ТТС популярны.

Германия. Трансдермальные системы в Германии востребованы для купирования хронических состояний благодаря удобству и пролонгированному действию препаратов. Растущая распространенность остеоартрита и раковых заболеваний поддерживает спрос на обезболивающие наркотические и ненаркотические пластыри.

На немецком рынке представлены пластыри для лечения никотиновой зависимости. При отказе от курения немецкие курильщики используют никотиновые пластыри редко: согласно исследованию, лишь около 6,2 % курильщиков, пытающихся бросить курить, использовали пластыри, содержащие никотин (2,7 % по рецепту и 3,5 % без рецепта). Среди популярных брендов ТТС в Германии – фентаниловые (Duragesic), лидокаиновые (Lidoderm), гормональные (Estradot) и никотиновые пластыри Nicorette / Nicoderm [3].

Франция. Во Франции курит свыше 13 миллионов человек, более половины из них хотят бросить. С 2018 г. французское здравоохранение возмещает 65 % стоимости препаратов для лечения никотиновой зависимости (в том числе и пластырей), что стимулирует спрос на никотиновые пластыри. Французские потребители широко используют пластыри Nicopatch / Nicopass, Nicorette и др. Доля использующих ТТС при попытках бросить курить заметно выросла после внедрения программ поддержки, однако точные цифры по Франции недоступны. В стране популярны также гормональные и болеутоляющие пластыри. Общая тенденция: умеренный рост рынка ТТС (приблизительно 4–5 % в год) за счет введения программ профилактики и расширения ассортимента продуктов. Ключевые факторы – государственная поддержка терапии отказа от ку-

рения и широкая осведомленность о преимуществах никотинзаместительной терапии [3].

Италия и Испания. Статистика данных стран по ТТС ограничена, тенденции совпадают с общеевропейскими. Рынок растет умеренными темпами (прогноз ~ 4–5 % в год) в связи со старением населения и ростом хронических заболеваний (артрит, сердечные заболевания и др.). Помимо этого значительная доля взрослого населения курит (порядка 20–25 %), что поддерживает спрос на никотиновые пластыри. Известные продукты – Nicorette / Nicotinell для терапии никотиновой зависимости, обезболивающие (на основе лидокаина и парацетамола) и гормональные пластыри. Рынок ограничен в основном конкуренцией с альтернативными, более консервативными способами лечения.

В целом по всей Европе наблюдается умеренный рост рынка ТТС (порядка 4–5 % в год). Основными препаратами, применяемыми в форме трансдермальных пластырей, являются НПВС, никотин, наркотические анальгетики. Наблюдается широкий ассортимент ТТС, рынок которых поддерживают правительства европейских стран.

Соединенные штаты Америки. По данным ResearchAndMarkets, в США – крупнейший мировой рынок ТТС. Объем американского рынка пластырей уже более 4 млрд долларов, а мировой рынок достигнет 18 млрд долларов к 2030 г. (за счет крупных экономик Китая, США, других развитых рынков). В США широко используют никотиновые пластыри (Nicoderm, Habitrol и др.) для отказа от курения, а также фентаниловые (Duragesic), лидокаиновые (Lidoderm), гормональные (Climara, Vivelle-Dot) и иные. По данным CDC за 2022 г., 19,6 % американцев, пытавшихся бросить курить, использовали никотиновый пластырь – самый популярный медикаментозный метод отказа от курения. Тренды: рост интереса к ТТС за счет увеличения числа программ по снижению курения и распространенности хронических болезней; однако распространение электронных сигарет снижает частоту применения пластырей с никотином [3].

Производителем, поставляющим пластыри в наибольшее количество стран, является «ЛТС Ломанн Терапи-Зистеме АГ» (Германия). Можно выделить среди производителей «Доджин Ияку-како ко лтд (Япония), «Дае Хва

Фармасьютикал» (Республика Корея) – также широко распространены на рынке ТТС ЕАЭС. Отдельно стоит сказать о «Московском эндокринном заводе», который занят собственным производством пластырей, имеющих регистрацию в реестре ЛП ЕАЭС.

Перспективы производства ТТС в Беларуси. В Республике Беларусь зарегистрирован всего один ЛП в форме ТТС – Фентавера (фентанил), производитель (Luye Pharma AG, Германия / Acino AG, Германия). Создание производства ТТС в Беларуси имеет стратегическое значение, поскольку обеспечивает импортозамещение и снижение зависимости от зарубежных поставок, повышение доступности современных лекарственных форм для населения, развитие научно-исследовательского потенциала и внедрение инновационных технологий в фармацевтическую промышленность.

В 2015 году РУП «Белмедпрепараты» начало создание уникального производства трансдермальных пластырей, закупив необходимое оборудование, что стало значимым шагом в развитии фармацевтической отрасли страны. К 2017 г. предприятие приступило к разработке ЛС в форме ТТС.

Предприятие оснащено современным оборудованием от ведущих мировых производителей, соответствующим международным стандартам GMP. Это позволяет выпускать широкий спектр лекарственных форм. Таким образом, РУП «Белмедпрепараты» могут сыграть ключевую роль в развитии производства ТТС в Беларуси, обеспечивая высокое качество продукции и соответствии с международными стандартами [4; 5].

В Российской Федерации также развивается направление инновационных трансдермальных систем. Так, научные группы МГМУ им. Сеченова совместно с Griffith University (Австралия) создают «умный» пластырь с микроиглами и микрокапсулами для доставки препаратов (иммуномодуляторов при онкологии, анальгетиков, средств при нарушениях памяти, контрацептивов) через кожу. Этот метод позволяет преодолеть барьерный роговой слой и обеспечить пролонгированное поступление лекарства без боли и частых уколов. Кроме того, в РФ зарегистрирован первый в России трансдермальный пластырь с ривастигмином («Ристимин» от «Московского эндокринного завода») для лечения деменции при болезни

Альцгеймера. Это расширяет номенклатуру трансдермальных ТТС для неврологических показаний. Продолжает развиваться сегмент анальгезирующих пластырей – фентаниловые, диклофенаковые (Вольтарен) и иные адгезивные системы. Всего в Российской Федерации зарегистрировано 9 ЛП в виде ТТС.

Глобально отмечены прогресс в технологиях контролируемого высвобождения и разработка «умных» пластырей с датчиками, хотя подобные решения пока редки. В совокупности, инновации стимулируют рост рынка: отмечается, что преимущества пластырей – длительное действие, равномерная концентрация и простота отмены терапии – определяющий фактор распространения этой формы [6].

Ни одна из стран ЕАЭС не внедрила масштабные программы поддержки именно ТТС. Анти табачные меры (повышение налогов, запреты) активны во всех странах (включая введение маркировки и запреты рекламы), но это снижает спрос на табачные изделия, а не стимулирует покупку никотиновых пластырей. Часто лечение табачной зависимости ориентировано на просвещение и немедикаментозные методы. Аналогично государственные программы обезболивания (например, для онкобольных) пока не гарантируют широкого снабжения ТТС-анальгетиками, хотя законодательные основы есть.

Таким образом, распространенность и популярность трансдермальных терапевтических систем в ЕАЭС определяется специфическими медицинскими потребностями и наличием альтернатив. Страны различаются: Россия обладает относительно крупным и диверсифицированным рынком, остальные страны – меньше по объему и более зависимы от импорта и внешних факторов. Важный вывод: то, что снижение интереса к ТТС для отказа от курения во многих странах связывают не с неблагоприятной терапевтической эффективностью, а с ростом альтернатив (инновационных табачных устройств). Для улучшения ситуации требуется расширение государственного содействия и повышение осведомленности населения о преимуществах ТТС при показаниях [3; 6; 7].

Прогнозы развития рынка ТТС указывают на умеренный рост в ближайшие 5–6 лет. Мировой рынок пластырей оценивается в несколько миллиардов долларов: по дан-

ным MordorIntelligence, он составит порядка 9,35 млрд долларов к 2024 г. с прогнозом роста до ~11,9 млрд долларов к 2029 г. Современное состояние рынка трансдермальных терапевтических систем в ЕАЭС характеризуется постепенным ростом интереса и расширением ассортимента, несмотря на сохраняющуюся зависимость от импорта. Российский рынок, вероятно, будет расти в сопоставимых пределах, учитывая основные факторы – стареющее население, переход на удобные формы, политику импортозамещения. В РФ поддержка отрасли усиливается: реализуются госпрограммы (инвестиции для строительства фармпроизводств). Это позволяет ожидать увеличения локального производства пластырей и снижения зависимости от импорта. Снижение импорта будет поддерживаться льготами для экспортеров и мерами по удешевлению производства, о чем сообщают отраслевые аналитики. Для Беларуси же прогноз схож – спрос будет расти умеренно, но рынок останется импортозависимым. На ближайшие годы ожидается расширение ассортимента, постепенное выравнивание регуляторных стандартов в рамках ЕАЭС. Таким образом, к 2030 г. оба рынка, по оценкам экспертов, покажут тенденцию к росту при сохранении ключевых сегментов спроса и усилении инновационных факторов [3, 7].

Заключение. ТТС представляют собой перспективную лекарственную форму, обеспечивающую контролируемое высвобождение действующих веществ через кожу. Ключевыми преимуществами ТТС являются длительное действие, снижение побочных эффектов и повышение комплаентности пациентов. Основные трудности производства связаны с отсутствием собственной производственной базы вспомогательных веществ ТТС в странах ЕАЭС, что делает их зависимыми от импорта. Рынок ТТС в странах ЕАЭС сильно зависит от импорта. В Республике Беларусь зарегистрирован всего один зарубежный ЛП в форме ТТС, в Российской Федерации – девять, причем только два из них производятся российскими производителями. Основными категориями являются обезболивающие, гормональные и никотиновые пластыри. В других странах ЕАЭС ассортимент еще более ограничен. В зарубежных странах рынок ТТС демонстрирует устойчивый рост (4–5 % в год), чему способствуют

государственные программы поддержки, высокая осведомленность населения и широкий ассортимент препаратов. В ЕС и США ТТС активно используют для лечения хронических заболеваний и отказа от курения, когда в ЕАЭС их применение остается нишевым. Для стран

ЕАЭС ключевыми направлениями развития рынка ТТС являются: локализация производства и снижение зависимости от импорта, расширение ассортимента за счет регистрации новых препаратов, повышение осведомленности врачей и пациентов о преимуществах ТТС.

Список цитированных источников

1. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors // International J of Pharmaceutical Investigation / A. P. Morris. – 2011. – Vol. 1. – С. 4–9.
2. The Design Features, Quality by Design Approach, Characterization, Therapeutic Applications, and Clinical Considerations of Transdermal Drug Delivery Systems - A Comprehensive Review/ D. Sivadasan and A. Osama Madkhali // MDPI. – 2024.
3. Europe Transdermal Patches Market Size, Share & Industry Trends Analysis Report By End User, By Distribution Channel, By Adhesive Type (Acrylic Adhesives, Silicone Adhesives, Hydrogel Adhesives and Others), By Patch Type, By Country and Growth Forecast, 2023–2030 [electronic resource] / Marqual IT Solutions Pvt. Ltd. – **Mode of access:** – Date of access: 01.05.25.
4. РУП «Белмедпрепараты» создает свое уникальное производство [Электронный ресурс] / УП «Агенство Минск-Новости». – Режим доступа: <https://minsknews.by/rup-belmedpreparaty-sozdaet-novoe-unikalnoe-proizvodstvo>. – Дата доступа: 01.05.2025.
5. Инновационное производство инсулина в картриджах планируется создать в Беларуси [Электронный ресурс] / УП «БелТа». – Режим доступа: <https://belta.by/society/view/innovatsionnoe-proizvodstvo-insulina-v-kartridzhah-planiruetsja-sozdat-v-belarusi-238513-2017/> – Дата доступа: 01.05.2025.
6. Мировой рынок трансдермальных систем вырастет на 4 % за семь лет [Электронный ресурс] / ООО «Бионика Диджитал». – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Mirovoi-rynok-transdermalnyh-sistem-vyrastet-na-4-za-sem-let.html> – Дата доступа: 01.05.2025.
7. Анализ размера и доли рынка трансдермальных пластырей для кожи – тенденции роста и прогнозы (2024–2029 гг.) [Электронный ресурс] / MordorIntelligence – Режим доступа: <https://www.mordorintelligence.com/ru/industry-reports/transdermal-skin-patches-market> – Дата доступа: 01.05.2025.

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS. PROSPECTS FOR PROMOTION IN THE PHARMACEUTICAL MARKET

Gurina N.S., Golyak N.S., Prokopov P.Y.

Belarusian State Medical University, Minsk. Republic of Belarus

The article is devoted to the marketing analysis of the transdermal therapeutic systems (TTS) market in the countries of the Eurasian Economic Union (EAEU) and comparison with the markets of the European Union (EU) and the USA. The requirements for active substances, system designs, and the choice of auxiliary substances and materials for production are considered. The range of TTS in the Republic of Belarus and Russia in comparison with the EU and US markets. There has been a significant increase in the popularity of TTC for the treatment of chronic diseases and smoking cessation. The possibilities for localization of production in the EAEU countries, the need to raise awareness among the population and doctors are outlined.

Keywords: Transdermal therapeutic system; transdermal patch; EAEU market; domestic production.