

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 17, №4

2018



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*УДК 615.454.1:615.07***АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ПРОГНОЗЫ ЕГО РАСШИРЕНИЯ****© Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Евсеев А.В., Михеева А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение ассортимента интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Российской Федерации.

Методика. Проведен контент-анализ, изучен ассортимент интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации на 13.09.2018 г.

Результаты. На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает достаточно ограниченное количество лекарственных форм, предназначенных для интраназального использования, что в очередной раз указывает на необходимость внедрения новых методов доставки лекарственных веществ, а также на проблемы, связанные с развитием инновационных научных разработок в данной области фармации.

Заключение. Учитывая широкий интерес к новым неинвазивным методам доставки лекарств и потенциальным преимуществам интраназального пути введения, ожидается, что в ближайшем будущем новые интраназальные лекарственные формы будут активно завоевывать фармацевтический рынок.

Ключевые слова: интраназальные лекарственные формы, фармацевтический рынок, контент-анализ, назальные лекарственные формы, интраназальный способ доставки

ANALYSIS OF THE RANGE OF INTRANASAL DOSAGE FORMS AND FORECASTS ON ITS EXPANSION**Gladkaya Y.V., Losenkova S.O., Evseev A.V., Mikheeva A.V.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the range of intranasal dosage forms registered in the Russian Federation.

Method. Content analysis is carried out; the range of intranasal dosage forms registered in the State register of medicines of the Russian Federation for 13.09.2018 is studied.

Results. The pharmaceutical industry currently produces a fairly limited number of dosage forms for intranasal use. This suggests the need to introduce new methods of drug delivery, as well as the problems associated with the development of innovative scientific innovations in this field of pharmacy.

Conclusion. Given the widespread interest in new non-invasive drug delivery methods and the potential benefits of the intranasal route of administration, it is expected that new intranasal dosage forms will actively conquer the pharmaceutical market in the near future.

Keywords: intranasal dosage forms, pharmaceutical market, content analysis, nasal dosage forms, intranasal delivery method

Введение

Интраназальный способ введения известен уже достаточно давно и до недавних пор расценивался лишь как способ местного лечения заболеваний полости носа. Однако в настоящее время его все

чаще рассматривают как перспективный и удобный путь доставки в организм многих лекарственных средств, оказывающих резорбтивное действие. Это и не удивительно: данный способ введения имеет ряд преимуществ, и может быть использован для введения препаратов, выпускаемых только в форме инъекционных растворов. Лекарственное средство не будет метаболизироваться в печени, так как через эпителий носовой полости, который обильно кровоснабжается, оно поступит непосредственно в кровь. Кроме того, по сравнению с инъекционными лекарственными формами, данный способ менее травматичен, не требует участия медицинского персонала и специальной подготовки. Использование интраназальных лекарственных форм (ЛФ), прежде всего, с целью лечения церебральных патологий, является перспективным направлением в медицине и фармации.

Цель работы – изучение ассортимента интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Российской Федерации.

Методика

В рамках данной работы проведен контент-анализ, изучен ассортимент интраназальных ЛФ, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации на 13.09.2018 г.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение нескольких десятилетий медицинское и фармацевтическое сообщество проявляет особый интерес к интраназальным лекарственным формам как к новому способу неинвазивной доставки медикаментов [6]. Слизистая оболочка носа обладает рядом значительных преимуществ, связанных с анатомическими и гистологическими особенностями её строения, что может быть использовано для методик целевой доставки лекарственных препаратов в ткани мозга и различные системы организма [11]. Все это в очередной раз подтверждает актуальность данной темы и необходимость поиска новых методик и решения вопросов в данной области фармации и медицины.

Основными функциями носовой полости человека являются дыхание и обоняние. Помимо этого она обеспечивает важную защитную функцию, фильтруя и задерживая на своей поверхности чужеродные частицы, а также подогревая воздух, который далее будет поступать в нижние дыхательные пути.

На поверхности носовой полости расположены слизистая оболочка и волосы, участвующие в обеспечении фильтрующей функции носа. Более того, мукоцилиарный клиренс, иммунологическая активность и метаболизм эндогенных веществ также являются важными функциями, которые выполняются носовыми структурами. Полость носа человека имеет общий объем 15-20 мл и общую площадь поверхности приблизительно 150 см² [9].

Кровоснабжение полости носа осуществляют передняя и задняя решетчатые артерии (ветви внутренней сонной артерии) и крылонёбная артерия (ветвь верхнечелюстной артерии), которая является основным источником кровоснабжения [12]. Кожа внешнего носа и слизистая оболочка полости носа имеет поверхностную и глубокую сетку лимфатических сосудов, которые соединяются с пространством головного мозга.

Несмотря на то, что слизистая оболочка носа играет важную роль при выполнении защитных функций, она также может выступать в качестве барьера для проникновения лекарственных препаратов, т.к. обладает развитой ферментной системой. Это способствует тому, при разработке новых интраназальных медикаментов на первый план начинают выходить вопросы, связанные с внесением ингибиторов ферментов в состав препаратов. Активное использование ингибиторов пептидаз позволило расширить ассортимент средств, содержащих белковые и пептидные молекулы [10]. Кроме того, для предотвращения ферментативной деградации лекарственных средств, содержащих лейцин, энкефалины и соматотропин, используют бацитрацин, амастатин, пуромидин. Также для ингибирования ферментов носовых оболочек можно применять усилители абсорбции. В качестве примера можно привести использование динатрий этилендиаминтетраацетата, усилителя абсорбции, который уменьшает ферментативную деградацию пептида (β -sheet breaker peptide НРУD), используемого для лечения болезни Альцгеймера [7].

Интраназальный способ доставки лекарственных препаратов позволяет достичь значительных результатов в терапии. Прежде всего, это обусловлено наличием развитой сосудистой сети и

высокой проницаемостью оболочек носовой полости, отсутствием эффекта первого прохождения через печень, защитой препарата от агрессивного воздействия желудочно-кишечного тракта, высокой биодоступностью, быстротой развития системного эффекта, а также удобством и легкостью применения, следовательно, высокой комплаентностью [8]. На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает достаточно ограниченное количество лекарственных форм, предназначенных для интраназального использования [1]. К ним можно отнести: капли, спреи, аэрозоли, мази (гели, собственно мази, кремы, линименты).

Интраназальные лекарственные формы представляют большой интерес для фармацевтической отрасли не только с технологической, но и с экономической точки зрения. Постепенное расширение рынка интраназальных лекарственных средств в Российской Федерации и стремительное за рубежом обусловлено: ростом спроса на альтернативные способы доставки медикаментов; увеличением внимания к педиатрическим и гериатрическим пациентам; ростом потребностей в легком администрировании; повышением спроса на медицинские технологии, позволяющие оказывать медицинскую помощь на дому; распространением практики самообслуживания в области здравоохранения. Другие факторы, влияющие на этот рынок, включают в себя активное исследование, разработку и внедрение новых технологий и устройств доставки лекарств, попытки увеличения скорости достижения терапевтического эффекта, перевод некоторых пероральных препаратов в интраназальные лекарственные формы [3].

Проведенный анализ номенклатуры интраназальных ЛФ показал, что по данным государственного реестра лекарственных средств РФ (ГРЛС РФ) на 13.09.2018 г. ассортимент интраназальных лекарственных форм включает 450 наименований, среди которых 55% относится к препаратам российского производства. Зарубежные производители представлены компаниями из 29 стран, доли которых распределились следующим образом: Германия – 21,7% от общего числа наименований; Франция, Израиль, Индия – по 6,3%; Швейцария, Хорватия – по 5,8% и на долю других стран – 47,8%. (рис. 1).

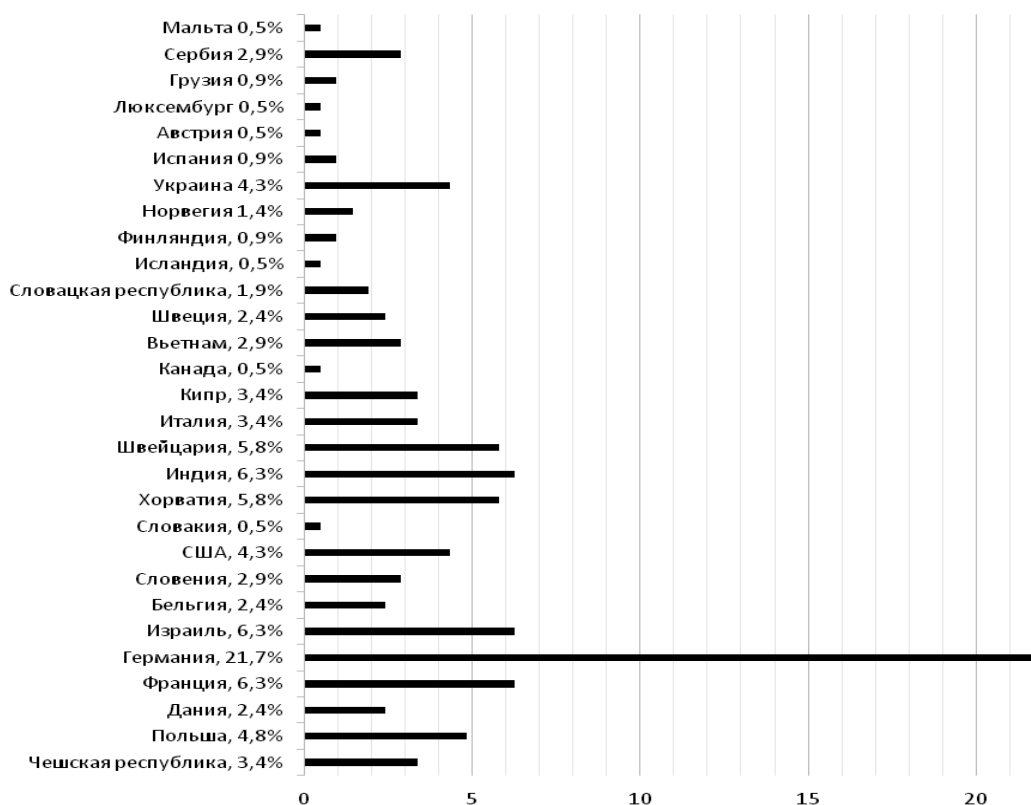


Рис. 1. Зарубежные страны – производители интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в РФ

Существенной характеристикой товарного ассортимента исследуемой группы выступает их анализ по видам лекарственных форм. Всего выявлено пять зарегистрированных назальных

лекарственных форм, из которых 1,33% представлены в форме аэрозоля, 1,33% – гели, 6% – мази, 36% – капли и 55,33% – спреи. (рис. 2).

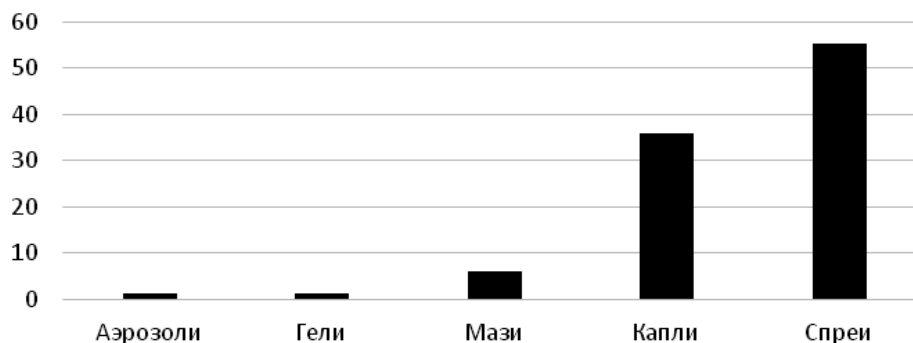


Рис. 2. Результаты анализа ассортимента интраназальных лекарственных форм, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств

В ассортименте аэрозолей из 6 зарегистрированных препаратов, на долю морской воды приходится 66,6%, 16,6% – на долю беклометазона и 16,6% – на долю других действующих веществ.

Чтобы дать наиболее полную характеристику ассортимента интраназальных лекарственных форм, были проанализированы основные действующие вещества, входящие в состав спреев и получены следующие данные: всего зарегистрировано 249 наименований интраназальных спреев. Из них на долю спреев с действующим веществом «Ксилометазолин» – 26,9%, с «Оксиметазолином» – 16%, «Беклометазоном» – 4,4%, и на долю всех других действующих веществ приходится 52,7%. (рис. 3).

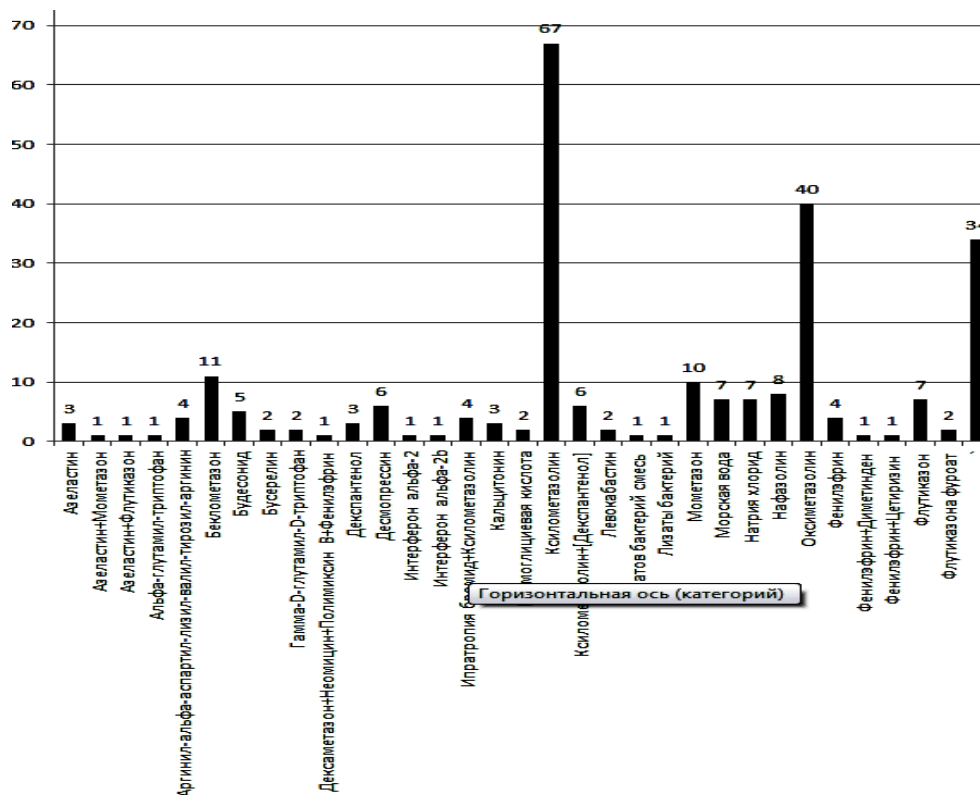


Рис. 3. Результаты анализа ассортимента интраназальных лекарственных средств в форме спрея, представленных в Государственном реестре лекарственных средств

В ассортименте назальных мазей из 27 зарегистрированных препаратов: 55,5% приходится на долю «Диоксотетрагидрокситетрагидронафталина», 11,1% – «Мупироцин», по 3,7% «Интерферон

альфа-2b+Лоратадин» и «Эвкалипта прутовидного листьев масло+[Рацементол]» и 25,9% на долю других лекарственных форм с комплексным комбинированным составом. (рис. 4)

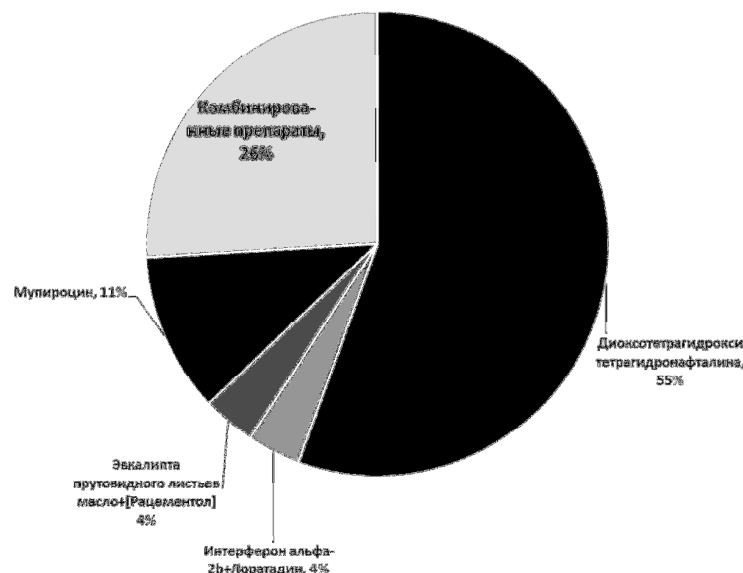


Рис. 4. Результаты анализа ассортимента интраназальных лекарственных средств в форме мазей, представленных в Государственном реестре лекарственных средств

Среди представленных лекарственных форм особый интерес представляют интраназальные гели. В соответствии с данными Государственной фармакопеи РФ XIII издания, гели – это мази, в которых для получения основы используются гелеобразователи природного и синтетического происхождения. Они обладают упругоэластичной консистенцией и способны сохранять свою форму. Основными преимуществами гелей являются: пролонгированное действие, наличие увлажняющего действия на слизистую оболочку, гипоаллергенность, высокая биодоступность, выраженное системное действие, не оставляют следов при нанесении.

Важную роль в фармацевтической практике производства гелей играют гидрогели. Опираясь на название данного варианта гелевых структур, можно сделать вывод о том, что основной их состава является вода очищенная. Гидрогели обладают высокой степенью биосовместимости и считаются одними из наиболее оптимальных лекарственных форм, предназначенных для нанесения на поверхность слизистых оболочек [14].

Ядром гидрогелей является полимерная система, которая может быть сформирована в результате физического или химического сшивания гомополимеров или сополимеров, которые при взаимодействии с водной фазой набухают. Гидрогели - трехмерная комплексная система, сетчатая структура полимера которой обладает способностью связываться с большим количеством воды или иного растворителя. Пористая природа данной формы позволяет осуществлять удерживание активного препарата и коллоидных частиц в связанном состоянии [13]. В зависимости от состава и консистенции гидрогели проявляют различные реологические свойства и отличаются по степени устойчивости системы.

Существует огромное количество гелеобразователей, которые позволяют осуществить производство гелей с заранее заданными реологическими и консистентными свойствами. На сегодняшний день особое место среди всего разнообразия гелеобразующих компонентов в фармации и косметологии занимают карбополы. Данные продукты удобны и просты в применении, а также не требуют использования сложного оборудования в процессе производства, что делает их применение оптимальным решением для изготовления различных рецептур [11].

На сегодняшний день в России зарегистрировано всего 8 лекарственных препаратов, лекарственная форма которых представляет собой назальный гель. Большинство представленных на рынке лекарственных средств данной группы относится к препаратам, производимым зарубежными фармацевтическими компаниями, 80% в частности, Варшавским фармацевтическим заводом Польфа АО (Польша) и Новартис Консьюмер Хелс С.А. (Швейцария). Два лекарственных средства представлены 20% российскими производителями: Виброцил® (АО

«ГлаксoСмитКляйн Хелскер») и Ринорус® (Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий ОАО «Синтез»).

На российском фармацевтическом рынке Ринорус® и Галазолин®, действующим веществом в которых является ксилометазолин, зарегистрированы в двух дозировках: 0,1% и 0,05%. Отличительной особенностью препарата Галазолин® является то, что для его упаковки используются флаконы и полиэтиленовые флаконы с дозирующим устройством, что обуславливает его некоторые преимущества перед препаратом Ринорус®, который помещен в алюминиевые тубы. (рис. 5).

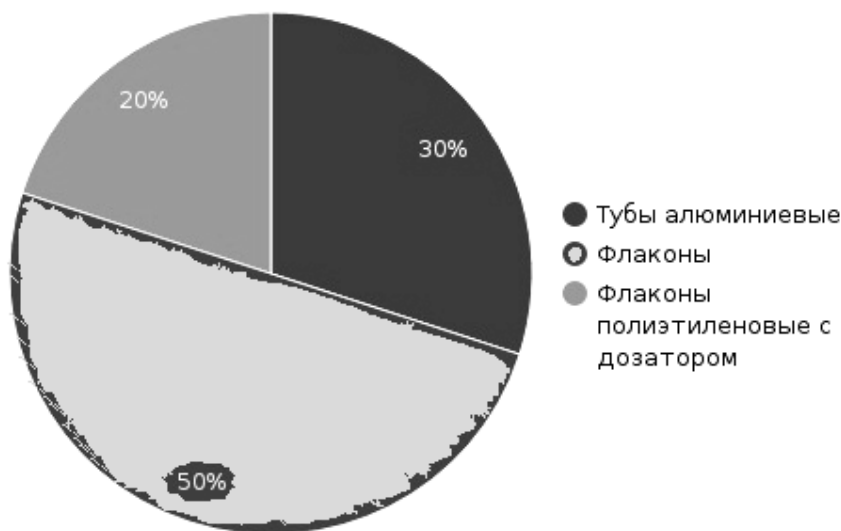


Рис. 5. Типы упаковок, используемых при производстве интраназальных гелей

Противоаллергическое средство Виброцил® (АО «ГлаксoСмитКляйн Хелскер») выпускается как отечественными, так и зарубежными производителями (Новартис Консьюмер Хелс С.А.). Действующим началом данного препарата является комбинация из диметиндена и фенилэфрина. Упаковкой для него служат алюминиевые тубы. Из всех предложенных интраназальных гелей в перечень ЖНВЛП входят 80% – это те лекарственные средства, действующим веществом которых является ксилометазолин, относящийся к альфа-адреномиметикам.

Объем глобального рынка интраназальных лекарственных препаратов в 2018 г. был оценен в 48,1 миллиарда долларов США, что составляет порядка 3,2% от суммарной доли общемирового рынка лекарственных препаратов, который в 2018 г. составил 1,5 трлн. долларов США. На основании отчетов научных центров, осуществляющих фармакоэкономические исследования, данный показатель для интраназальных форм в течение прогнозируемого периода (2018-2026 гг.) может увеличиться на 6,3% [4]. При этом, основным стимулирующим фактором, по мнению экспертов, служит повышение уровня осведомленности медицинских работников и пациентов о преимуществах данного способа доставки медикаментов. Однако, существует также ряд параметров, которые приводят к снижению степени распространения методики: гистологическая токсичность и меньшая площадь абсорбции по сравнению с пероральными препаратами.

Региональный рынок интраназальных систем доставки лекарственных средств играет важную роль в лекарственном обеспечении в Северной Америке, Латинской Америке, Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе, на Ближнем Востоке и в Африке, по данным Coherent Market Insights. По оценкам экспертов, в Северной Америке рынок интраназальных лекарственных форм в 2017 г. занял лидирующее положение среди всех представленных вариантов доставки медикаментов. Факторы, связанные с ростом присутствия Северной Америки на рынке интраназальных лекарственных форм, стимулируют местных производителей к проведению исследований и созданию новых научных разработок, что позволяет получить новые комбинации лекарственных препаратов и инновационных систем доставки [3]. Ожидается, что наибольший прирост в области интраназальных форм доставки в течение прогнозируемого периода будет наблюдаться в Азиатско-Тихоокеанском регионе, что связывают с густонаселенностью, перераспределением общемировых экономических и фармацевтических ресурсов, а также широким распространением заболеваний, при лечении которых наиболее рациональным способом доставки лекарственных

препаратов будет служить интраназальный путь. Например, согласно Journal of Allergy and Clinical Immunology, распространенность астмы в развитых странах Азиатско-Тихоокеанского региона, таких как Китай, Япония и Сингапур достигает 12,4%. Ключевые игроки фармацевтического рынка нацелены на больший пул пациентов в этом регионе, чем в «классическом» регионе, охватывающем Северную Америку и Европу [3]. Основными производителями на рынке интраназальных систем доставки лекарств являются: Merck & Co; GlaxoSmithKline plc; AstraZeneca plc; Johnson & Johnson; Pfizer Inc.; Baxter International Inc.; Valeant Pharmaceuticals International Inc.; Becton Dickinson Company; Novartis AG [4].

Заключение

Учитывая широкий интерес к новым неинвазивным методам доставки лекарств и потенциальным преимуществам интраназального пути введения, ожидается, что в ближайшем будущем новые интраназальные лекарственные формы будут активно завоевывать фармацевтический рынок. Планируется создание не только препаратов для лечения острых и хронических заболеваний, но и новых интраназальных вакцин. Возможна разработка лекарственных форм, которые будут использованы для целевой доставки препаратов в головной мозг, что позволит достичь быстрого развития терапевтического эффекта в ЦНС в совокупности со снижением вероятности развития различных нежелательных лекарственных реакций. Однако, следует учитывать, что интраназальный путь доставки медикаментов имеет ряд ограничений, которые необходимо преодолеть, чтобы обеспечить широкомасштабное внедрение новых методик неинвазивной доставки лекарственных веществ.

Физиологические особенности организма, физико-химические свойства действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, являются наиболее важными факторами, определяющими степень развития терапевтического эффекта интраназальных лекарственных форм. Использование пролекарств, ферментативных ингибиторов, усилителей абсорбции, мукоадгезивных систем доставки лекарств и новых фармацевтических составов в настоящее время можно отнести к наиболее перспективным стратегиям развития данной области фармации.

Литература (reference)

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание. Общая Фармакопейная Статья. 1.4.1.0008.15 Мази. – Москва, 2015. – 1292 с. [*Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii XIII izdanie. Obshchaya Farmakopejnaya Stat'ya. 1.4.1.0008.15 Mazi.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. General Pharmacopoeia Article.1.4.1.0008.15 Ointment. – Moscow, 2015. – 1292 p. (in Russian)]
2. Мука Б., Зирко А., Демин М. Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей // Фармацевтическая отрасль. – 2018. – №1(66) – С. 110-113. [Muca B., Zirko A., Demin M. *Farmaceuticheskaya otrasl'.* Pharmaceutical industry. – 2018. – N1(66) – P. 110-113. (in Russian)]
3. Рынок интраназальных лекарственных форм – глобальный анализ, размер, доля, рост, тенденции и прогнозы 2013-2019 гг. // <https://www.transparencymarketresearch.com> URL: <https://www.transparencymarketresearch.com/intranasal-drug-delivery-applications.html> (дата обращения: 30.08.2018). [*Rynok intranazal'nyh lekarstvennyh form – global'nyj analiz, razmer, dolja, rost, tendencii i prognozy 2013-2019 gg.* Intranasal dosage form market – global analysis, size, share, growth, trends and forecasts in 2013-2019. (in Russian)]
4. Рынок интраназальных лекарственных форм – прогнозы на 2021 год // <https://www.marketsandmarkets.com> URL:<https://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/nasal-drug-delivery-technology.asp> (дата обращения: 15.09.2018). [*Rynok intranazal'nyh lekarstvennyh form – prognozy na 2021 god.* Intranasal dosage form market – global analysis, size, share, growth, trends and forecasts in 2021. (in Russian)]
5. Производство мягких лекарственных форм // <http://intranet.tdmu.edu.ua> URL: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/lik_tex/classes_stud/ru/pharm/prov_pharm/ptn/.htm (дата обращения: 10.10.2018). *Proizvodstvo mjagkih lekarstvennyh form.* Production of soft dosage forms. (in Russian)]
6. Ali Akhtar, Prajapati Sunil Kumar, Devendra Singh et al. Enhanced bioavailability of drugs via intranasal drug delivey system // International Research Journal of Pharmacy. – 2012. – P. 68-74.
7. Costantino H.R., Illum L., Brandt G. et al. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects // International Journal of Pharmaceutics. – 2007. – V.337. – P. 1-24.

8. Dhakar Chand Ram, Non-invasive systemic drug delivery via nasal route: A Review // African Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy. – 2011. – V196, N2(1). – P. 114-144.
9. Gosau M., Rink D., Driemel O., Draenert F.G. Maxillary sinus anatomy: a cadaveric study with clinical implications // Anatomical Record. – 2009. – V.292. – P. 352-354
10. Jadhav R.K., Gambhire M.N., Shaikh I.M. et al, Nasal Drug Delivery System-Factors Affecting and Applications // Bentham Science Publishers Ltd. – 2007. – V.2, Iss.1. – P. 27-38.
11. Katdare A., Chaubal M.V., Excipient Development for Pharmaceutical Biotechnology and Drug Delivery Systems // Taylor and Francis Group, Limited liability company, USA. – 2006. – N441. – P. 37-44.
12. Kushwaha K.S, Keshari R.K, Rai A.K. Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – N1(07). – P. 21-28.
13. Biomedical and Pharmaceutical Polymers // <https://www.pharmpress.com> URL: <https://www.pharmpress.com/product/9780853697305/biomedical-and-pharmaceutical-polymers> (дата обращения: 20.09.2018).
14. Essentials of Pharmaceutics // <https://www.pharmpress.com> URL: <https://www.pharmpress.com/product/9780857110725/essentials-of-pharmaceutical-chemistry-ebook> (дата обращения: 20.09.2018).

Информация об авторах

Гладкая Юлия Владиславовна – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jennylofer.93@mail.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lozenkova-so@mail.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Михеева Анна Витальевна – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anuliksolnce@rambler.ru