

ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ЕЕ РОЛЬ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.С. Голяк

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь
E-mail: goliakns@mail.ru

УДК 616.1-085

Ключевые слова: трансдермальная доставка, трансдермальный пластырь, бисопролол, клопидогрел.

для ЦИТИРОВАНИЯ. Н.С. Голяк. Трансдермальная доставка лекарственных веществ и ее роль в терапии сердечно-сосудистой патологии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 1057–1062.

Введение. Трансдермальная доставка лекарственных веществ основана на проникновении активного фармацевтического ингредиента через неповрежденный кожный покров, дальнейшем поступлении его в системный кровоток и, далее, к целевому органу. В настоящее время в качестве трансдермальных средств используются гели, мази, эмульсии и трансдермальные терапевтические системы (трансдермальные пластыри). Последние способны обеспечить целевую постоянную концентрацию лекарственных веществ в плазме крови в течение длительного времени (от 1 до 7 суток). Трансдермальная доставка имеет ряд преимуществ: повышенную биодоступность лекарственных веществ вследствие исключения потерь, сопряженных с метаболизмом в желудочно-кишечном тракте и в печени; снижение риска нежелательных реакций как следствие нивелирования скачков концентрации лекарственного вещества в крови; безболезненность и удобство; возможность изменять дозу при варьировании площади пластыря и длительности применения; возможность прекращения лечения в любой момент и др.

Для пациентов с хроническими заболеваниями, требующими постоянного многократного перорального применения лекарственных средств, страдающими дисфагией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, трансдермальный путь введения наиболее оптимален. В ряде случаев, когда пациент находится без сознания, страдает склерозом, или у него нарушены жизненно важные функции (например, отсутствует способность дышать и глотать самостоятельно), трансдермальная доставка является хорошей и иногда единственной альтернативой.

Цель. Проанализировать современный ассортимент лекарственных средств с трансдермальной доставкой, оценить роль и перспективы использования трансдермальной доставки в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы. Поиск литературных данных осуществлялся с использованием поисковых систем PubMed и Google среди русскоязычных и англоязычных оригинальных статей. Поиск зарегистрированных лекарственных препаратов в виде трансдермальных пластырей осуществлялся с использованием реестров лекарственных средств США и других стран. При поиске были использованы термины «трансдермальная доставка», «трансдермальный пластырь», «бисопролол», «клопидогрел», «transdermal delivery», «transdermal patch».

Заключение. На мировом фармацевтическом рынке трансдермальная доставка используется для ограниченного количества лекарственных веществ разных фармакотерапевтических групп, из них только три лекарственных вещества (нитроглицерин, клонидин, бисопролол), используются в терапии сердечно-сосудистой патологии.

Предпринято много попыток получить и оценить трансдермальные пластыри с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антиагрегантами, используемыми в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, однако объема этих исследований недостаточно для регистрации и клинического применения.

TRANSDERMAL DELIVERY OF DRUGS AND ITS ROLE IN THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

N.S. Golyak

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Key words: transdermal delivery, transdermal patch, bisoprolol, clopidogrel.

FOR REFERENCES. N.S. Golyak. Transdermal delivery of drugs and its role in therapy of cardiovascular diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1057–1062.

Introduction. Transdermal delivery of medicinal substances is based on the penetration of the active pharmaceutical ingredient through the intact skin, its further entry into the systemic bloodstream and, thereafter, to the target organ. Currently, gels, ointments, emulsions and transdermal therapeutic systems (transdermal patches) are used as transdermal agents. Transdermal patches are able to provide a target constant concentration of medicinal substances in blood plasma for a long time (from 1 to 7 days). Transdermal delivery has

a number of advantages: increased bioavailability of medicinal substances due to the elimination of losses associated with metabolism in the gastrointestinal tract and in the liver; reducing the risk of adverse reactions which can be caused by leveling of concentration jumps of the medicinal substances in the blood; painlessness and convenience; possibility to change the dose by varying the area of the patch and the duration of use; possibility to stop the treatment at any time, etc.

For patients with chronic diseases requiring constant repeated oral administration of drugs, suffering from dysphagia and diseases of the gastrointestinal tract, the transdermal route of administration is the most optimal. In some cases, when the patient is unconscious, suffers from sclerosis, or has impaired vital functions (for example, the ability to breathe and swallow independently), transdermal delivery is optimal and in some cases is the only alternative.

Purpose. To analyze the current range of drugs for transdermal delivery, to assess the role and prospects of using transdermal delivery in the treatment of cardiovascular diseases.

Methods. The search for literary data was carried out using the PubMed and Google search engines among Russian – and English-language original articles. The search of registered drugs in the form of transdermal patches was

carried out using drugs registries of the United States and other countries. When searching, the terms «transdermal delivery», «transdermal patch», «bisoprolol», «clopidogrel», «transdermal delivery», «transdermal patch» were used.

Conclusion. In the global pharmaceutical market, transdermal delivery is used for a limited number of medicinal substances of different pharmacotherapeutic groups, of which only three medicinal substances (nitroglycerin, clonidine, bisoprolol) are used in the treatment of cardiovascular diseases.

Many attempts have been made to obtain and evaluate transdermal patches with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, antiplatelet agents used in the treatment of cardiovascular diseases, but the volume of these studies is insufficient for registration and clinical use.

Введение

Трансдермальная доставка лекарственных веществ основана на проникновении активного фармацевтического ингредиента через неповрежденный кожный покров, дальнейшем поступлении его в системный кровоток и, далее, к целевому органу. В настоящее время в качестве трансдермальных средств используются гели, мази, эмульсии и трансдермальные терапевтические системы (трансдермальные пластыри). Последние способны обеспечить целевую постоянную концентрацию лекарственных веществ в плазме крови в течение длительного времени (от 1 до 7 суток). Трансдермальная доставка имеет ряд преимуществ: повышенную биодоступность лекарственных веществ вследствие исключения потерь, сопряженных с метаболизмом в желудочно-кишечном тракте и в печени; снижение риска нежелательных реакций как следствие нивелирования скачков концентрации лекарственных вещества в крови; безболезненность и удобство; возможность изменять дозу при варьировании площади пластыря и длительности применения; возможность прекращения лечения в любой момент и др.

Для пациентов с хроническими заболеваниями, требующими постоянного многократного перорального применения лекарственных средств, страдающими дисфагией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, трансдермальный путь введения наиболее оптимален. В ряде случаев, когда пациент находится без сознания, страдает склерозом, или у него нарушены жизненно важные функции (например, отсутствует способность дышать и глотать самостоятельно), трансдермальная доставка является хорошей и иногда единственной альтернативой.

Цель: проанализировать современный ассортимент лекарственных средств с трансдермальной доставкой, оценить роль и перспективы использования трансдермальной доставки в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Поиск литературных данных осуществлялся с использованием поисковых систем PubMed и Google среди русскоязычных и англо-

язычных оригинальных статей. Поиск зарегистрированных лекарственных препаратов в виде трансдермальных пластырей осуществлялся с использованием реестров лекарственных средств США и других стран. При поиске были использованы термины «трансдермальная доставка», «трансдермальный пластырь», «бисопролол», «клопидогрел», «transdermal delivery», «transdermal patch».

Результаты и обсуждение

В 2018 году объем рынка трансдермальных пластырей оценивался в 14,7 млрд долларов США и ожидается среднегодовой темп роста 9,5 % с 2019 по 2026 год. В 2018 году сегмент обезболивания занимал самую большую долю на рынке лекарств трансдермальной доставки[1].

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке около двух десятков активных фармацевтических ингредиентов включены в состав трансдермальных пластырей, оказывающих системное действие[2].

В таблице 1 приведены примеры лекарственных веществ, входящих в состав трансдермальных пластырей, оказывающих системное действие.

Кроме этого, в Японии разработаны и зарегистрированы трансдермальные пластыри системного действия с тулобутеролом, бисопрололом.

Использование трансдермального пластыря, содержащего 0,5 мг, 1 мг и 2 мг тулобутерола, было одобрено в 1998 году [3]. Вот уже более 20 лет он используется в Японии, Корее и Китае для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пластырь наносится один раз в день на грудь, спину или предплечье: 0,5 мг тулобутерола детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, 1,0 мг тулобутерола детям от 3 до 9 лет, 2,0 мг тулобутерола детям старше 9 лет и взрослым.

Трансдермальный пластырь с дозировками 4 мг и 8 мг бисопролола впервые был зарегистрирован в Японии в 2013 году как препарат для лечения гипертонии [4]. После проведения клинических испытаний в 2019 было одобрено использование трансдермального пластыря с бисопрололом для лечения

№ п/п	Действующее вещество	Фармакологическая группа, назначение	Год утверждения FDA
1	Скополамин	М-холинолитик, укачивание	1979
2	Нитроглицерин	Нитрат, стенокардия	1982
3	Клонидин	Альфа-адреномиметик, артериальная гипертензия	1984
4	Эстрадиол	Эстроген, заместительная гормональная терапия при расстройствах, вызванных естественной или хирургической менопаузой	1986
5	Фентанил	Опиоидный наркотический анальгетик, хронический болевой синдром	1990
6	Тестостерон	Андроген, недостаточность андрогенов у мужчин	1995
7	Никотин	Н-холиномиметик, коррекция никотиновой зависимости	1996
8	Эстрадиол/Норэтиндрон ацетат	Эстроген, гестаген. Заместительная гормональная терапия у женщин после менопаузы	1998
9	Норэлгестромин/этинилэстрадиол	Эстроген, гестаген. Контрацепция	2001
10	Оксибутирин	М-холинолитик, энурез	2003
11	Метилфенидат	Психостимулятор, синдром дефицита внимания и гиперактивности	2006
12	Селегенин	Ингибитор моноаминоксидазы, депрессия	2006
13	Ривастигмин	Ингибитор холинэстеразы, болезнь Альцгеймера	2007
14	Гранисетрон	Противорвотное, серотонинергическое средство. Тошнота, рвота (симптоматическая терапия и профилактика при лечении цитостатиками и проведении лучевой терапии, после хирургических операций)	2008
15	Бупренорфин	Опиоидный наркотический анальгетик, заместительная терапия при опиоидной зависимости	2010
16	Ротиготин	Агонист дофаминовых рецепторов, болезнь Паркинсона	2012
17	Суматриптан	Серотонинергическое средство. купирование приступов мигрени	2013
18	Азенапин	Нейролептик, шизофрения	2019

Таблица 1.
Перечень лекарственных веществ, входящих в состав трансдермальных пластырей, оказывающих системное действие

No.	Active ingredient	Pharmaceutical group, indications	Approved by FDA (year)
1	Scopolamine	M-cholinolytic, motion sickness	1979
2	Nitroglycerin	Nitrate, angina pectoris	1982
3	Clonidine	Alpha-adrenomimetic, arterial hypertension	1984
4	Estradiol	Estrogen, hormone replacement therapy for disorders caused by natural or surgical menopause	1986
5	Fentanyl	Opioid narcotic analgesic, chronic pain syndrome	1990
6	Testosterone	Androgen, androgen deficiency in males	1995
7	Nicotine	N-cholinomimetic, correction of nicotine addiction	1996
8	Estradiol/norethindrone acetate	Estrogen, gestagen. Hormone replacement therapy in post-menopausal women	1998
9	Norelgestromin/ethinyl estradiol	Estrogen, gestagen. Contraception	2001
10	Oxybutynin	M-cholinolytic, enuresis	2003
11	Methylphenidate	Psychostimulant, attention deficit hyperactivity disorder	2006
12	Selegiline	Monoamine oxidase inhibitor, depression	2006
13	Rivastigmine	Cholinesterase inhibitor, Alzheimer's disease	2007
14	Granisetron	Antiemetic, serotonergic agent. Nausea, vomiting (symptomatic therapy and prevention of treatment with cytostatics and radiation therapy, after surgery)	2008
15	Buprenorphine	Opioid narcotic analgesic, substitution therapy in case of opioid addiction	2010
16	Rotigotine	Dopamine receptor agonist, Parkinson's disease	2012
17	Sumatriptan	Serotonergic agent. Relief of migraine attacks	2013
18	Asenapine	Antipsychotic, schizophrenia	2019

Table 1.
Pharmaceutical substances contained in transdermal patches having a systemic effect

фибрилляции предсердий [5]. В 2019 году были дополнительно зарегистрированы трансдермальный пластырь с дозировкой 2 мг бисопролола и пластыри 4 мг и 8 мг бисопролола с улучшенными свойствами. Эти пластыри лучше фиксируются на месте аппликации и устойчивы к потоотделению. В настоящее время проводят клинические испытания трансдермального пластыря с бисопрололом по показанию хроническая сердечная недостаточность [6].

Пластырь, содержащий бисопролол, используется один раз в день и более стабильно

поддерживает концентрацию лекарственного вещества в плазме крови, чем пероральные препараты бисопролола, поддерживает стабильное артериальное давление и эффективно снижает частоту сердечных сокращений [7].

Кроме того, одобрены пластыри с нестероидными противовоспалительными, анестетиками, капсаицином, метилсалицилатом для местного применения [2].

В таблице 2 приведен перечень лекарственных веществ, входящих в состав трансдермальных пластырей, оказывающих местное действие.

Таблица 2.

Перечень лекарственных веществ, входящих в состав трансдермальных пластырей, оказывающих местное действие

№ п/п	Действующее вещество	Применение	Год утверждения FDA
1	Лидокаин	Постгерпетическая невралгическая боль	1999
2	Лидокаин/тетракаин	Локальное кожное обезболивание	2005
3	Диклофенак	Местное лечение острой боли	2007
4	Ментол/метилсалицилат	Мышечные и суставные боли	2008
5	Капсаицин	Нейропатическая боль	2009

Table 2.

Pharmaceutical substances contained in transdermal patches having a topical effect

No.	Active ingredient	Use	Approved by FDA (year)
1	Lidocaine	Postherpetic neuralgic pain	1999
2	Lidocaine/tetracaine	Local skin anesthesia	2005
3	Diclofenac	Local treatment of acute pain	2007
4	Menthol/methyl salicylate	Muscle and joint pain	2008
5	Capsaicin	Neuropathic pain	2009

Таким образом, можно сделать вывод, что на мировом фармацевтическом рынке трансдермальная доставка используется для ограниченного количества лекарственных веществ разных фармакотерапевтических групп, из них только три лекарственных вещества (нитроглицерин, клонидин, биспролол) используются в терапии сердечно-сосудистой патологии.

Многие трансдермальные пластыри, впервые одобренные в США, получили признание и в других странах. Например, в Российской Федерации зарегистрированы пластыри с фентанилом, ротигопином, ривастигмином, нитроглицерином, никотином, диклофенаком и другими. Трансдермальные пластыри, одобренные в Японии, получили признание только в некоторых странах [8]. В Республике Беларусь по состоянию на 1 сентября 2020 года зарегистрировано 3 лекарственных средства в виде трансдермальных пластырей: два торговых наименования с фентанилом и одно с кетопрофеном, все три зарубежного производства [9].

С технологической точки зрения трансдермальные пластыри могут быть резервуарного или матричного типа. В пластырях резервуарного типа лекарственное вещество заключено в резервуар, ограниченный мембраной, которая регулирует скорость высвобождения вещества из лекарственной формы. Резервуар закрепляется на подложке и покрывается адгезивным слоем, а затем защитной пленкой. В пластырях матричного типа лекарственное вещество заключается в адгезивный слой, который не только способствует удержанию пластыря на коже, но и регулирует скорость высвобождения вещества. Адгезивный слой наносится на подложку, а затем покрывается защитной пленкой. Пластыри матричного типа более просты в изготовлении [10].

Выпускаются и «особенные пластыри». Например, пластырь, содержащий суматрип-

тан снабжен батареей. С помощью тока он доставляет через кожу человека в организм суматриптан 6,5 мг для купирования мигрени. Пластырь крепится на бедро или плечо пациента и действует в течение четырех часов.

Разработка трансдермальной терапевтической системы даже с уже известными лекарственными веществами, которые ранее использовались только для перорального введения или другого способа введения, – это трудоемкий процесс, требующий системного анализа литературы и проведения целого комплекса фармацевтико-технологических исследований, изучения высвобождения лекарственных веществ *in vitro* и *in vivo*, проведения клинических исследований, доказывающих эффективность.

Главной проблемой трансдермальной доставки является низкая степень проницаемости многих лекарственных веществ через роговой слой. Для преодоления этого барьера используют различные подходы: усилители чрезкожной проницаемости, микроиглы, ионофорез, санофорез, получение наночастиц различного строения [10, 11, 12].

К лекарственному веществу, используемому для трансдермальной доставки, предъявляется ряд требований. Tanwar H. и другие авторы описывают идеальные свойства лекарственного вещества – кандидата для трансдермальной доставки [13]:

Доза: менее чем 20 мг в день.

Период полувыведения: менее 10 часов.

Молекулярная масса: менее 400 Да.

Температура плавления менее 200 °C.

Коэффициент распределения: 1–4.

Растворимость в воде: более 1 мг/мл.

pH водного насыщенного раствора: 5–9.

Коэффициент кожной проницаемости: более $0,5 \cdot 10^{-3}$ см/час.

Кожная реакция: не раздражает и не сенсибилизирует.

Биодоступность при пероральном приеме: низкая.

Исходя из этих требований ясно, что ограниченное количество лекарственных веществ могут быть кандидатами для трансдермального применения.

Тем не менее, огромное количество лекарственных веществ исследуется на предмет трансдермальной доставки. Объем этих исследований для каждого активного ингредиента разный, но, однозначно, недостаточный для регистрации и применения. В таблице 3 приведены результаты, полученные в разработке трансдермальной доставки ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антиагрегантов.

Заключение

На мировом фармацевтическом рынке трансдермальная доставка используется для ограниченного количества лекарственных

Лекарственное вещество	Характеристика	Исследования трансдермальной доставки	Ссылки
Блокаторы рецепторов ангиотензина II			
Лозартан	III класс БСК, пероральная БД 25–35 %, $\log P = 4,5$ $t_{1/2} = 1,5-2$ ч $M_w = 422,9$	Матричные трансдермальные пластыри лозартана показали биологическую активность в 2,2 раза более высокую по сравнению с пероральной БД. Матричные пластыри лозартана увеличивали эффективность лечения гипертензии.	[14] [15]
Валсартан	II класс БСК, пероральная БД 10–35 %, $\log P = 4,5$ $t_{1/2} = 7,5$ ч $M_w = 435,5$	Комбинацию изопропилмиристат/диизооктилсульфосукцинат натрия использовали для усиления проницаемости валсартана в пластырях.	[16]
Кандесартан	II класс БСК, пероральная БД 15 %, $\log P = 4,0$ $t_{1/2} = 9$ ч $M_w = 440,5$	Авторы получали прониосомы с кандесартаном для увеличения биодоступности трансдермальной доставки.	[17]
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			
Каптоприл	III класс БСК, пероральная БД 65 %, $\log P = 1,02$ $t_{1/2} = 1-3$ ч $M_w = 217,28$	Трансдермальные пластыри с каптоприлом испытывали на животных моделях, но они вызывали сильное раздражение кожи.	[18]
Эналаприл	III класс БСК, пероральная БД 40–60 %, $\log P = 0,19$ $t_{1/2} = 11-14$ ч $M_w = 376,44$	Для усиления чрезкожной проницаемости эналаприла авторы получали пластыри с добавлением пиперидина. Такие пластыри имели большую биодоступность в сравнении с таблетками.	[19]
Лизиноприл	III класс БСК, пероральная БД 25 %, $\log P = -1,2$ $t_{1/2} = 12$ ч $M_w = 405,5$	Для усиления чрезкожной проницаемости лизиноприла авторы получали трансдермальные системы с олеиновой кислотой и изопропиловым спиртом. Исследуя проникновение через кожу козы, доказали синергидное усиление проницаемости лизиноприла такой комбинацией.	[20]
Антиагреганты			
Клопидогрел	II класс БСК, пероральная БД 50 %, $\log P = 3,8$ $t_{1/2} = 8$ ч $M_w = 321,8$	Клопидогрел вводили в пластыри, изготовленные с использованием различных вспомогательных веществ, таких как гидроксипропил-метилцеллюлоза и этилцеллюлоза, и изучали высвобождение in vitro. Из четырех полученных составов только один обеспечивал 95 % высвобождения клопидогрела в условиях in vitro. Трансдермальные пластыри с клопидогрелом получали с использованием натрий карбоксиметилцеллюлозы и гуаровой камеди. Из шести полученных составов только один обеспечивал 99 % высвобождения клопидогрела в условиях in vitro через 24 часа.	[21] [22]
Ацетилсалициловая кислота	IV класс БСК, пероральная БД 80 %, $\log P = 1,19$ $t_{1/2} = 8$ ч $M_w = 180,1$	Авторы готовили трансдермальные гели с усилителями проницаемости. Полученные гели обеспечивали хорошие результаты по терапевтической эффективности в экспериментах in vivo. Авторы готовили пленки с ацетилсалициловой кислотой и изучали высвобождение in vitro и in vivo. Показано, что лучше использовать усилители чрезкожного проникновения.	[23] [24]

Примечание: БСК – биофармацевтическая система классификации, БД – биодоступность, $\log P$ – логарифм коэффициента распределения, $t_{1/2}$ – период полувыведения, M_w – молекулярная масса.

Таблица 3.
Результаты разработки трансдермальной доставки блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегантов

Pharmaceutical substance	Description	Transdermal delivery investigation	References
Angiotensin II receptor blockers			
Losartan	Class III BCS, oral BA 25–35 %, $\log P = 4.5$ $t_{1/2} = 1.5-2$ h $M_w = 422.9$	Losartan matrix transdermal patches showed a 2.2-fold higher biological activity compared to oral bioavailability. Matrix patches of losartan increased the effectiveness of the treatment of hypertension.	[14] [15]
Valsartan	Class II BCS, oral BA 10–35 %, $\log P = 4.5$ $t_{1/2} = 7.5$ h $M_w = 435.5$	The combination of isopropyl myristate / diisooctyl sulfosuccinate sodium was used to enhance the permeability of valsartan in patches.	[16]
Candesartan	Class II BCS, oral BA 15 %, $\log P = 4.0$ $t_{1/2} = 9$ h $M_w = 440.5$	The authors received proniosome with Candesartan to increase bioavailability of transdermal delivery.	[17]
Angiotensin converting enzyme inhibitors			
Captopril	Class III BCS, oral BA 65 %, $\log P = 1.02$ $t_{1/2} = 1-3$ h $M_w = 217.28$	Transdermal patches with captopril were tested on animal models, but they caused severe skin irritation.	[18]

Table 3.
Results of development of transdermal delivery of angiotensin II receptor blockers, inhibitors of the angiotensin converting enzyme, and antiplatelet agents

Pharmaceutical substance	Description	Transdermal delivery investigation	References
Enalapril	Class III BCS, oral BA 40–60 %, logP = 0.19 $t_{1/2}$ = 11–14 h M_w = 376.44	To enhance the percutaneous permeability of enalapril, the authors received patches with the addition of piperidine. These patches had greater bioavailability compared to tablets.	[19]
Lisinopril	Class III BCS, oral BA 25 %, logP = –1.2 $t_{1/2}$ = 12 h M_w = 405.5	To enhance the percutaneous permeability of lisinopril, the authors obtained transdermal systems with oleic acid and isopropyl alcohol. Studying the penetration through the skin of a goat, they proved a synergistic increase in the permeability of lisinopril by such a combination.	[20]
Antiplatelet agents			
Clopidogrel	Class II BCS, oral BA 50 %, logP = 3,8 $t_{1/2}$ = 8 h M_w = 321.8	Clopidogrel was introduced into patches, which were made using various excipients, such as hydroxypropyl-methylcellulose and ethylcellulose, and the release was studied in vitro. Of the four formulations obtained, only one provided 95 % release of clopidogrel in vitro.	[21]
		Transdermal patches with clopidogrel were prepared using sodium carboxymethylcellulose and guar gum. Of the six formulations obtained, only one provided 99 % release of clopidogrel in vitro after 24 hours.	[22]
Acetylsalicylic acid	Class IV BCS, oral BA 80 %, logP = 1.19 $t_{1/2}$ = 8 h M_w = 180.1	The authors prepared transdermal gels with permeability enhancers. The resulting gels provided good results in therapeutic efficacy in vivo experiments.	[23]
		The authors prepared films with acetylsalicylic acid and studied the release in vitro and in vivo. The use of percutaneous penetration enhancers proved to be a better choice.	[24]

Note: BCS – biopharmaceutics classification system, BA – bioavailability, logP – logarithm partition coefficient, $t_{1/2}$ – half-life, M_w – Molecular weight.

веществ разных фармакотерапевтических групп, из них только три лекарственных вещества (нитроглицерин, клонидин, бисопролол) используются в терапии сердечно-сосудистой патологии.

Предпринято много попыток получить и оценить трансдермальные пластыри с ингибиторами ангиотензинпревращающего

фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антиагрегантами, используемыми в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, однако объема этих исследований недостаточно для регистрации и клинического применения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. U.S. Transdermal Drug Delivery System Market Size, Share & Trends Analysis Report By Technology (Active, Passive), By Application (Hormone, Cardiovascular, Neurodegenerative, CNS, Pain Management), And Segment Forecasts, 2019–2026. Available at: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-transdermal-drug-delivery-system-market>. (accessed 30.09.2020).
2. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. (accessed 30.09.2020).
3. Tamura G., Ichinose M., Fukuchi Y., Miyamoto M. Transdermal Tulobuterol Patch, a Long-Acting β_2 -Agonist. *Allergol Int*, 2012, vol. 61, no. 2, pp. 219–229.
4. Matsuoka H., Kuwajima I., Shimada K., Mitamura H., Saruta T. Comparison of efficacy and safety between bisoprolol transdermal patch (TY-0201) and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with grade I or II essential hypertension: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J of Clin Hypertens*, 2013, vol. 15, no. 11, pp. 806–814.
5. Yamashita T., Ikeda T., Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). *J Cardiol*, 2019, vol. 73, no. 5, pp. 386–393.
6. Momomura S.I., Saito Y., Yasumura Y., Yamamoto K., Sakata Y., Daimon M., Kinugawa K., Okamoto H., Dohi N., Komuro I. Efficacy and safety of switching from oral bisoprolol to transdermal patch in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J*, 2017, vol. 82, no. 1, pp. 141–147.
7. Kiuchi S., Hisatake S., Kabuki T., Oka T., Dobashi S., Fujii T., Sano T., Ikeda T. Bisoprolol transdermal patch improves orthostatic hypotension in patients with chronic heart failure and hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2020, vol. 42, no. 6, pp. 539–544.
8. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv Rossiyskoy Federatsii [State register of medicinal products of the Russian Federation]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. (accessed 01.09.2020). (in Russian).
9. Reestr lekarstvennykh sredstv Respubliki Belarus [Register of medicines of the Republic of Belarus]. Available at: <http://rceth.by/Refbank/>. (accessed 01.09.2020). (in Russian).
10. Pastore M., Kalia Y., Horstmann M., Roberst M. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol*, 2015, vol. 172, no. 9, pp. 2179–2209.
11. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles: strategies and outcomes. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2015, vol. 29, pp. 16–23.
12. Ita K. The potential use of transdermal drug delivery for the prophylaxis and management of stroke and coronary artery disease. *Pharmacol Rep*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1322–1327.
13. Tanwar H., Sachdeva R. Transdermal drug delivery system: A review. *Int J Pharm Sci*, 2016, vol. 7, pp. 2274–2290.
14. Shams M.S., Alam M.I., Ali A., Sultana Y., Aqil M., Shakeel F. Pharmacokinetics of a losartan potassium released from a transdermal therapeutic system for the treatment of hypertension. *Pharmazie*, 2010, vol. 65, no. 9, pp. 679–682.
15. Rokade M.M., Thakare P.R., Rupvate S.R., et al. Formulation design and evaluation of transdermal film of losartan potassium using hydrophilic and hydrophobic polymers. *Am J Pharm Tech Res*, 2012, vol. 2, pp. 771–781.
16. Nishida N., Taniyama K., Sawabe T., Manome Y. Development and evaluation of a monolithic drug-in-adhesive patch for valsartan. *Int J Pharm*, 2010, vol. 402, no. 1–2, pp. 103–109.
17. Mittal S., Mittal A., Sharma K., Alam S. Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of candesartan cilexetil. *Int J Nano Studies Tech*, 2013, vol. 2, pp. 201–207.
18. Helal F., Lane M.E. Transdermal delivery of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, vol. 88, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.03.007.
19. Aqil M., Bhavna, Chowdhary I., Sultana Y., Talegaonkar S., Ahmad F.J., Ali M.M. Transdermal therapeutic system of enalapril maleate using piperidine as penetration enhancer. *Curr Drug Deliv*, 2008, vol. 5, no. 2, pp. 148–152.
20. Banweer J., Pandey S., Pathak A.K. Formulation, optimization and evaluation of matrix type transdermal system of lisinopril dehydrate using permeation enhancers. *Drug Invent Today*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 134–137.
21. Subramanian S., Senith S.K. Formulation and evaluation of Clopidogrel bisulfate loaded transdermal patches for anti-platelet activity. *Int J Res Pharm Sci*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 25–29.
22. Dwarakanadha R.P., Swarnalatha D., Sidda R.B., Karthik S.K.P., Sardar U.M. Design: development and characterization of clopidogrel bisulfate transdermal drug delivery system. *Asian J Pharm Clin Res*, 2015, vol. 8, no. 2, pp. 277–280.
23. Ammar H., Ghorab M., El-Nahhas, Kamel R. Design of a transdermal system for aspirin as antithrombotic drug. *Int J Pharm*, 2006, vol. 327, no. 1–2, pp. 81–88.
24. Shamsheer A., Charoo N., Kohli K., Pillai K., Rahman Z. Effect of Transdermally Delivered Aspirin on Blood Coagulation Parameters. *Am J Biomed Sci*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 129–141. doi: 10.5099/aj100200129.

Поступила 27.05.2020