

УДК 615.454.1:
658.562.012.7

БАУЛА О. П., ПЩЕНКО О. В., ЧЕРКАС С. С.,
БЕССАРАБОВ В. І., РЕСНИЦЬКИЙ І. В.

Київський національний університет технології та дизайну

РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ФОРМУВАННЯ СТРАТЕГІЇ КОНТРОЛЮ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ

Мета. Розробити комплекс контрольних заходів та підходи до формування стратегії контролю лікарських засобів, які відносяться до трансдермальних терапевтичних систем (ТТС), для забезпечення їх функціональних, біофармацевтичних та фармако-технологічних характеристик.

Методика. Розробка комплексу контрольних заходів та формування стратегії контролю ТТС здійснювалась із застосуванням методики оцінки ризиків, яка включає ідентифікацію, аналіз та оцінювання ризиків, пов'язаних з особливостями механізмів вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лікарської форми, процесів проникнення АФІ через шкіру з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ і полімерних матеріалів, критичних стадій технологічного процесу та показників якості готового лікарського засобу.

Результати. Розроблені підходи до формування стратегії контролю якості лікарських засобів у формі ТТС на підставі оцінки ризиків, що включають контроль фізико-хімічних характеристик АФІ, полімерних матеріалів та компонентів для формування ТТС, критичних параметрів в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також застосування відповідних методик та частоту проведення моніторингу і контролю.

Наукова новизна. Для лікарських засобів у формі ТТС вперше запропоновано комплексний підхід до розробки контрольних заходів, які мають застосовуватись при формуванні стратегії контролю на підставі оцінки ризиків для якості та сучасних нормативних вимог до виробництва та контролю якості.

Практична значимість. На підставі оцінки ризиків розроблені підходи до формування стратегії контролю лікарських засобів з трансдермальною доставкою діючих речовин, які можуть бути запроваджені при фармацевтичній розробці лікарських засобів у формі ТТС, реалізації технологічного процесу, контролю якості та визначенні стабільності, що дозволить надійно гарантувати якість препаратів протягом усіх етапів життєвого циклу.

Ключові слова: трансдермальні терапевтичні системи, ТТС, стратегія контролю, лікарські засоби, оцінка ризиків, полімери, контроль якості.

Вступ. ТТС сучасні лікарські форми з контрольованою доставкою АФІ до системного кровообігу крізь непошкоджену шкіру. На даному етапі лікарські засоби у формі ТТС входять до більшості фармако-терапевтичних груп і мають вагомі результати щодо ефективного та безпечного застосування у медичній практиці. Для фармацевтичного ринку України системи з трансдермальною доставкою АФІ це порівняно нові лікарські форми із даними Державного реєстру лікарських засобів України [1] для медичного застосування дозволені ТТС лише іноземного виробництва, а вітчизняні виробники мають ці лікарські форми у перспективних планах фармацевтичної розробки.

Зростаюча прихильність до застосування лікарських засобів у формах з трансдермальною доставкою АФІ пояснюється їх значними перевагами у порівнянні з оральними та парентеральними препаратами, які мають традиційні шляхи доставки діючих речовин до системного кровообігу. До вагомих переваг ТТС відноситься зручний та простий спосіб застосування для пацієнтів різних вікових груп від немовлят до людей похилого віку, які мають різні клінічні показання. Така лікарська форма характеризується легкістю застосування, відсутністю травматичних ефектів, низькою ймовірністю передозування, зниженням частоти прийому та простотою дотримання режиму прийому препарату. ТТС

забезпечують більш швидке надходження АФІ до системного кровотоку у порівнянні з препаратами орального застосування. За рахунок поступового і контрольованого вивільнення АФІ з ТТС забезпечується стабільна концентрація діючої речовини у плазмі крові протягом визначеного періоду часу. При виникненні будь-яких побічних реакціях лікарський засіб у формі ТТС може бути легко вилучений з організму людини [2- 4].

Зазначені переваги ТТС забезпечуються складною багатошаровою структурою лікарської форми, до якої входять бар'єрний шар, непроникний для АФІ, вкладиш-матриця, як резервуар із АФІ, адгезивний шар, що забезпечує контакт зі шкірою, та антиадгезивне захисне покриття, яке видаляється перед застосуванням [2, 4]. Якісні та кількісні характеристики кожної складової ТТС мають бути обґрунтовано розроблені і забезпечені при виробництві валідованими стадіями технологічного процесу з застосування обладнання, яке пройшло усі етапи кваліфікації.

Актуальним завданням для забезпечення якості ТТС є розробка стратегії контролю на усіх етапах життєвого циклу, які мають забезпечувати сталість складу АФІ, допоміжних речовин, лікарської форми, і переконливо гарантувати, що кожна одиниця препарату у кожній промисловій серії буде мати належну якість і відповідати встановленим специфікаціям якості, фармакологічним властивостям та відповідному рівню безпеки.

Постановка завдання. Для досягнення мети досліджень щодо розробки комплексу контрольних заходів та підходів до формування стратегії контролю лікарських засобів у формі ТТС для забезпечення їх функціональних, біофармацевтичних та фармако-технологічних характеристик необхідно провести ідентифікацію та аналіз ризиків на кожному етапі розробки, трансферу, технології виробництва, контролю якості та зберігання препаратів. На підставі аналізу ризиків розробити комплекс контрольних заходів щодо біофармацевтичних та фізико-хімічних характеристик АФІ, полімерних матеріалів, критичних стадій технологічного процесу виробництва, специфікацій якості готового лікарського засобу при випуску та терміну придатності, методик тестування, етапів та періодичності контролю.

Результати дослідження. Загальне оцінювання ризиків щодо якості ТТС показало, що ідентифікованими факторами небезпеки таких лікарських засобів є якісні, кількісні та біофармацевтичні характеристики АФІ, фізико-хімічні властивості і структура полімерних матеріалів та інших допоміжних речовин, функціональні параметри лікарської форми, критичні стадії технологічного процесу, контрольні параметри та допустимі межі специфікацій при випуску та для терміну придатності лікарського засобу.

При проведенні оцінювання ризику були визначені фактори небезпеки, які можуть бути викликані АФІ. Як показав проведений аналіз, всі лікарські засоби з трансдермальною системою доставки АФІ працюють за принципом пасивної дифузії [3, 5]. АФІ проникають через шкіру або слизову оболонку завдяки градієнту концентрації по обидва боки напівпроникною мембрани, в якості якої, в даному випадку, виступає шкіра або слизова. Саме тому, якісні, кількісні та фізико-хімічні характеристики АФІ у системах з трансдермальною доставкою мають бути віднесені до ідентифікованих ризиків та проведена їх оцінка. До ідентифікованих ризиків щодо якісних та кількісних характеристик АФІ були віднесені молекулярна будова з встановленням стереохімічних особливостей, молекулярна маса, яка має становити не більше 500 Да, профіль супутніх домішок, кількісний вміст в дозований лікарській формі. Щодо фізико-хімічних властивостей АФІ, то ідентифіковані

ризиками становили: параметри ліофільності, що мають характеризувати перенесення АФІ через ліпофільний роговий шар шкіри та його проникнення до системного кровообігу і мати значення $\log P = 1 - 3$, показник константи кислотності, показники розчинності у полярних та неполярних розчинниках, кристалічні характеристики щодо форми та розмірів кристалів, поліморфізм, значення температури плавлення, запах, колір.

Відповідно до запропонованої стратегії контролю мінімізація ризиків, що пов'язані з встановленням молекулярної будови, молекулярної маси АФІ, ліофільності, показників константи кислотності, розчинності, дисперсності, поліморфних модифікацій, має проходити на етапі фармацевтичної розробки з застосування науково обґрунтованих підходів. Контроль якості АФІ при проведенні вхідного контролю має здійснюватись за специфікацією, до якої мають увійти показники щодо опису з зазначенням агрегатного стану, кольору та запаху АФІ, ідентифікації, випробувань на чистоту, включаючи визначення вмісту супутніх, технологічних домішок, залишкових розчинників, температури плавлення, кількісного вмісту, мікробіологічної чистоти. Для АФІ, які мають монографії у Державній Фармакопеї України (ДФУ), специфікації розробляються у відповідності до вимог цих монографій [6].

При формуванні стратегії контролю ТТС, особлива увага була приділена допоміжним речовинам, що використовуються у відповідних шарах ТТС, і від якісного та кількісного складу яких залежить ефективність та безпека лікарського засобу. До складу ТТС входять допоміжні речовини на основі поліфункціональних полімерів природного або синтетичного походження. При оцінюванні ризиків щодо цих допоміжних речовин, було встановлено, що неправильно підібраний склад полімерів може викликати подразнення шкіри, вплинути на кінетику вивільнення АФІ з системи, призвести до втрати ефективності препарату [5, 7]. При розробці стратегії контролю ТТС було запропоновано проводити вхідний контроль кожної допоміжної речовини за специфікацією, що відповідає вимогам ДФУ [8]. Крім того, на етапі фармацевтичної розробки при виборі полімерів мають бути проведені дослідження щодо гнучкості, міцності на розрив, пористості, хімічної інертності та відсутності взаємодії з АФІ й іншими компонентами препарату. Необхідно надати детальну інформацію про допоміжні речовини, що впливають на адгезивні властивості та ступінь проникнення, включаючи їх здатність забезпечувати очікувану функціональність лікарської форми та вплив стабільність показників якості готового лікарського засобу протягом терміну зберігання [7,9]. Для композицій та сумішей наповнювачів, клейових розчинів або суспензій повинні бути зазначені та охарактеризовані в'язко-пружні властивості. У стратегії контролю передбачаються заходи по перевірці захисних та антиадгезивних шарів, які при застосуванні видаляються, але становлять ризики для функціональних характеристик ТТС та мікробіологічної чистоти препаратів.

У стратегії контролю ТТС був запропонований комплекс заходів на етапі реалізації технологічного процесу виробництва. При оцінюванні ризиків була розроблена модельна схема технологічного процесу виробництва ТТС, яка включала наступні стадії: приготування розчину АФІ у воді для ін'єкцій; приготування полімерної основи для ТТС у відповідному розчиннику; змішування полімерної основи та АФІ; деаерація та фільтрування суміші; сушка ТТС; формування односторових форм ТТС; фіксація ТТС на бар'єрному покритті та нанесення антиадгезивного покриття, фасування у пакети; пакування у картонні коробки. Критичними аспектами технологічного процесу, що можуть становити високі ризики для

якості готового лікарського засобу, були визначені: приготування водного розчину АФІ відповідної концентрації, отримання полімерної основи, змішування полімерної основи з розчином АФІ, видалення залишкових розчинників, нанесення антиадгезивного покриття. Ці аспекти мають контролюватись під час технологічного процесу і знаходитись у межах простору проектних параметрів, які були запропоновані на етапі фармацевтичної розробки. Крім того, встановлені критичні стадії технологічного процесу мають пройти валідацію.

Особлива увага при формуванні стратегії контролю ТТС була приділена контролю лікарського засобу на етапі випуску серії готового препарату та протягом терміну придатності при визначенні стабільності. Проаналізувавши всі ризики, які були пов'язані з АФІ, допоміжними речовинами, технологічним процесом виробництва ТТС, та врахувавши вимоги до ТТС ДФУ [6] і рекомендації керівництва Європейської Агенції з лікарських засобів (European Medicines Agency (EMA)) щодо якості трансдермальних пластирів [10], нами було встановлено, що до специфікації якості для випуску серії препарату мають входити наступні показники: опис з зазначенням зовнішнього виду та розмірів ТТС та відсутності кристалів на поверхні, ідентифікація і кількісне визначення АФІ, супутні домішки, розчинення, адгезія, однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, залишкові розчинники (за наявності їх використання у технологічному процесі), мікробіологічна чистота. До специфікації для терміну придатності лікарського засобу, яка буде застосовуватись у програмі досліджень стабільності, було запропоновано включити показники щодо опису, кількісного визначення АФІ, супутніх домішок, розчинення, адгезії, ступеня проникнення, мікробіологічної чистоти, тобто ті показники, які можуть змінюватись при зберіганні ТТС. Допустимі межі за зазначеними показниками встановлюються відповідно до вимог ДФУ [6, 8] та рекомендацій нормативного документу Настанова 42-3.2:2004 [11].

При проведенні тестування показників якості, зазначених у специфікаціях, мають застосовуватись методики з урахуванням специфічних особливостей ТТС та фармакопейних вимог [6, 8]. Для забезпечення функціональних характеристик ТТС мають проводитись фармако-технологічні випробовування, які мають суттєві відмінності у порівнянні з традиційними лікарськими формами. Для визначення швидкості та ступеня системної доставки АФІ з ТТС було запропоновано проводити випробовування розчинення як на етапі випуску серії, так і при визначенні стабільності препаратів з застосуванням приладу з лопаттю та екстракційної комірки для ТТС [8]. Комірка має утримувати випробовуваний зразок ТТС рівно, поверхнею вивільнення дотори паралельно до нижньої частини лопаті. У якості середовищ розчинення можуть використовуватись вода очищена, 0,15 М розчин натрію хлориду, буферні розчини із значеннями рН 5 – 7 з допустимим відхиленням $\pm 0,05$. Об'єм середовища розчинення має складати не менше 500 мл, температура якого становить $(32 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Швидкість обертання лопоті 100 ± 5 об/хв. Рекомендується використовувати трьох етапну схему відбору проб, як визначено у керівництві ЕМА [10]. На початковому етапі випробування контрольоване вивільнення АФІ з ТТС у середовище розчинення має бути у межах від 20% до 30% розчиненого АФІ, на другому етапі вивільнення має досягати близько 50% розчиненого АФІ і на завершальному етапі ступінь вивільнення має становити не менше 85% розчиненого АФІ, тобто, за фармакопейними вимогами $Q = 80\%$.

Крім контролю за швидкістю та ступенем вивільнення АФІ з ТТС у стратегії контролю запропоновано включити до програми дослідження стабільності випробування

щодо визначення ступеня проникнення АФІ через шкіру. Цей специфічний показник відображає термодинамічну активність АФІ у готовому лікарському засобу протягом терміну придатності і забезпечує ефективність ТТС. Випробування проводять відповідно до рекомендацій керівництва ЕМА [10] з використанням стандартизованої дифузійної камери, у якій міститься мембрана, що моделює властивості шкіри до проникнення, яка може бути виготовлена з натуральної шкіри людського, або тваринного походження, або на основі відповідних синтетичних полімерів. У якості рецепторного середовища, в якому буде здійснюватись дослідження проникнення АФІ через модельну мембрану, може бути рекомендований фосфатний або ацетатний буферний розчин з значенням рН 5,5 або 5,8. Температура поверхні моделюючої мембрани у дифузійній камері має підтримуватись на рівні температури близькій до фізіологічної температури шкіри людини і становити $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Дифузію АФІ через модельну мембрану оцінюють, вимірюючи перехід діючої речовини у відділ рецепторного середовища шляхом визначення АФІ у послідовно зібраних пробах валідованою аналітичною методикою з застосуванням рідинної хроматографії або УФ-спектрофотометрії. Ступінь проникнення АФІ через модельну мембрану має бути не менше 85%.

Одним з визначальних факторів, що забезпечують високий ступінь проникнення АФІ через шкіру, є щільність прикріплення ТТС до шкіри, яку забезпечують речовини з адгезивними властивостями. Враховуючи високі ризики для якості та ефективності ТТС, що пов'язані з клейовими характеристиками, до стратегії контролю рекомендується включити випробування щодо визначення показників адгезії ТТС як на етапі випуску серії препарату, так і протягом терміну придатності. Випробування проводять шляхом вимірювання сили, яку необхідно прикласти для видалення прикріпленої ТТС з визначеної поверхні.

Було встановлено, що негативний вплив на показники адгезії та ступінь проникнення АФІ з ТТС мають залишкові розчинники, які можуть застосовуватись у технологічному процесі на стадії приготування полімерної основи [12, 13]. Крім контролю на стадії висушування ТТС під час технологічного процесу у стратегії контролю передбачається визначення встановлених допустимих меж залишкових розчинників у готовому лікарському засобу при випуску відповідно до вимог ДФУ [8, 11 – 13] та рекомендацій керівництва ЕМА [10].

Обов'язковим елементом при формуванні стратегії контролю має бути перевірка мікробіологічної чистоти ТТС як на етапі випуску серії, так і протягом терміну зберігання. Контроль проводять відповідно до загальної статті ДФУ «Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів)» [8] з встановленими критеріями прийнятності щодо загального числа аеробних мікроорганізмів, яке має становити не більше 100 колоніє утворюючих одиниць (КУО)/г, та загального числа дріжджових та пліснявих грибів, яке має бути не більше 10 КУО/г. Також, має проводитись випробування на такі окремі види мікроорганізмів, як *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, які мають бути відсутні у ТТС, включаючи липкий шар та основу.

На підставі проведеної ідентифікації та аналізу ризиків була проведена оцінка ризиків якості шляхом їх оцінювання за 9-ти бальною шкалою, відповідно до якої оцінка 1-3 надавалась низькому рівню ризику якості, оцінка 4 – 6 — середньому рівню ризику якості, оцінка 7 – 9 — високому рівню ризику якості. Відповідно до проведеного оцінювання

ризиків був запропонований комплекс контрольних заходів та сформована стратегія контролю ТТС на етапах життєвого циклу лікарського засобу у формі ТТС, які представлені у табл. 1.

Таблиця 1.

Стратегія контролю ТТС на етапах життєвого циклу лікарського засобу у формі ТТС

Етапи життєвого циклу лікарського засобу	Об'єкти контролю	Оцінка ризиків якості	Контрольні заходи
<u>I. Етап</u> Фармацевтична розробка	АФІ	9	Контроль якісних, кількісних показників та фізико-хімічних характеристик. Контроль механічних, фізико-хімічних характеристик. Контроль фармако-технологічних параметрів. Моніторинг параметрів технологічного процесу та показників якості ТТС.
	Допоміжні речовини	8	
	Лікарська форма;	8	
	Технологічний процес	8	
<u>II. Етап</u> Трансфер технології	Технологічний процес	8	Контроль критичних показників якості (CQAS) та критичних параметрів процесу (CPPS). Контроль перших 3-х серій за показниками якості специфікації на момент випуску ТТС.
	Готовий лікарський засіб	7	
<u>III. Етап</u> Промислове виробництво	Вихідна сировини	5	Контроль АФІ та допоміжних речовин за специфікаціями виробника ТТС. Контроль первинної упаковки за показниками якості. Контроль вторинної упаковки та інструкції для медичного застосування на відповідність зазначеної інформації. Контроль критичних показників якості (CQAS) та критичних параметрів процесу (CPPS). Контроль кожної серії за показниками якості специфікації на момент випуску ТТС.
	Вихідні матеріали	3	
	Технологічний процес	7	
	Готовий лікарський засіб на момент випуску	6	
<u>IV. Етап</u> Зняття з виробництва	Готовий лікарський засіб протягом терміну придатності	5	Контроль відповідно до програми стабільності за показниками якості специфікації для терміну придатності

Висновки. На підставі оцінки ризиків розроблено комплекс контрольних заходів та підходи до формування стратегії контролю ТТС, яка є невід'ємним елементом у системі забезпечення якості, ефективності та безпеки лікарських засобів на їх основі. Комплекс заходів запропонованої стратегії контролю ТТС, який включає поетапний контроль фізико-хімічних характеристик АФІ, полімерних матеріалів та компонентів для формування ТТС, критичних параметрів в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію при випуску серій та протягом терміну придатності, застосування відповідних методик випробувань, може бути впровадженим на фармацевтичному підприємстві по виробництву ТТС і надійно

гарантувати сталість функціональних характеристик технологічного процесу та якості продукції.

Література

1. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] // URL: www.drlz.kiev.ua.
2. Thin films as an emerging platform for drug delivery / Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-JeongNa, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2016. – № 11. – p. 559 – 574.
3. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems / Sateesh Kandavilli, Vinod Nair, and Ramesh Panchagnula // Pharmaceutical Technology journal. – 2002. – № 3. – p. 62 – 80.
4. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum / Ahlam Zaid Alkilani, MaeliosaT.C. McCrudden and Ryan F.Donnelly // Pharmaceutics journal. – 2015. – № 7(4). – p. 438-470.
5. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development / Francesco Cilurzo, Chiara G M Gennari& Paola Minghetti // Expert Opinion on Drug Delivery. Journal. – 2017. – № 28. – p. 33-45.
6. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — Т. 1 — с. 1113 - 1114.
7. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) [Online] : Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients / Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), European Commission, Health&Consumers Directorate // Directive SCCS/1358/10. – 2010. – p. 5-12. – Available from: URL: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf.
8. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016.
9. АПТЕКА.ua [Електронний ресурс] : Контроль качества лекарственных средств в Украине: подводя итоги и заглядывая в будущее / Приходько Е. // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – №8 (779). – Режим доступа до журн.:

References

1. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Online] // URL: www.drlz.kiev.ua [in Ukrainian].
2. Thin films as an emerging platform for drug delivery / Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-JeongNa, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee. // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2016. – № 11. – p. 559 – 574.
3. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems / Sateesh Kandavilli, Vinod Nair, and Ramesh Panchagnula. //Pharmaceutical Technology journal. – 2002. – № 3. – p. 62 – 80.
4. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum / Ahlam Zaid Alkilani, MaeliosaT.C.McCrudden and Ryan F.Donnelly. // Pharmaceutics journal. – 2015. – № 7(4). – p. 438-470.
5. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development / Francesco Cilurzo, Chiara G M Gennari& Paola Minghetti // Expert Opinion on Drug Delivery. Journal. – 2017. – № 28. – p. 33-45.
6. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [Online] / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv». — 2-d ed. — Add. 1. — Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv», 2016. — Vol. 1 — p. 1113 - 1114 [in Ukrainian].
7. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) [Online] : Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients / Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), European Commission, Health&Consumers Directorate // Directive SCCS/1358/10. – 2010. – p. 5-12. – Available from: URL:https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf.
8. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [Online] / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv». — 2-ded. — Add. 1. — Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeiny itsentry akosti likarskykh zasobiv», 2016 [in Ukrainian].
9. АПТЕКА.ua [Online] : Kontrol' kachestva lekarstvennykh sredstv v Ukraine: podvodya itogi i zaglyadyvaya v budushchee / Prikhod'ko E. // Ezhenedel'nika АПТЕКА.— 2011. – №8 (779). – Available from: URL: <https://www.apteka.ua/article/73840> [in Ukrainian].

<https://www.apteka.ua/article/73840>.

10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Online] : Guideline on quality of transdermal patches / Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) // EMA/CHMP/QWP/608924/2014/ – 2014. – Available from: URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf.

11. СТ-Н МОЗУ Настанова 42-3.2:2004 : Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2004. – с. 39.

12. ICH site [Online] : ICH HARMONISED GUIDELINE «Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C (R6)» / ICH Expert Working Group // ICH Harmonised Guideline– Current Step 4 version. – 2016. – Available from: URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf.

13. ICH site [Online]: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE «Impurities in New Drug Products Q3B (R2)» / ICH Expert Working Group // ICH Harmonised Guideline– Current Step 4 version. – 2006. – Available from: URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.

10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Online] : Guideline on quality of transdermal patches / Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) // EMA/CHMP/QWP/608924/2014/ – 2014. – Available from: URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf.

11. ST-N MOZU Nastanova 42-3.2:2004 : Nastanovy z yakosti. Likarskizasoby. Spetsyfikatsii: kontrolni vyprobuвання ta kryterii pryiniatnosti. – K. : Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, 2004. – p. 39 [in Ukrainian].

12. ICH site [Online] : ICH HARMONISED GUIDELINE «Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C (R6)» / ICH Expert Working Group // ICH Harmonised Guideline– Current Step 4 version. – 2016. – Available from: URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf.

13. ICH site [Online]: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE «Impurities in New Drug Products Q3B (R2)» / ICH Expert Working Group // ICH Harmonised Guideline– Current Step 4 version. – 2006. – Available from: URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.

BESSARABOV VOLODYMYR

bessarabov.vi@kntd.com.ua

ResearcherID: D-3425-2017

ORCID: orcid.org/0000-0003-0637-1729

Kyiv National University of Technologies and Design

ISHCHENKO O.

e_ishchenko5@gmail.com

ResearcherID: G-3045-2018

ORCID: orcid.org/0000-0002-9510-6005

Kyiv National University of Technologies and Design

BAULA OLHA

baula.op@kntd.com.ua

ResearcherID: 57193357927

ORCID: orcid.org/0000-0003-4305-6517 Kyiv

National University of Technologies and Design

RESNYTSKYI I.

ilya9res@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0003-4376-0811

Kyiv National University of Technologies and Design

CHERKAS S.

cherkas_0-9@ukr.net

Kyiv National University of Technologies and Design

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ФОРМИРОВАНИЮ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

БАУЛА О. П., ИЩЕНКО О. В., ЧЕРКАС С. С., БЕССАРАБОВ В. И.,
РЕСНИЦКИЙ И. В.

Киевский национальный университет технологии и дизайна

Цель. Разработка комплекса контрольных параметров необходимых для формирования стратегии контроля лекарственных препаратов, которые относятся к трансдермальным терапевтическим системам (ТТС), для обеспечения их функциональных, биофармацевтических и фармако-технологических характеристик.

Методика. Комплекс контрольных параметров стадий технологического процесса и показателей качества для ТТС разрабатывался с применением методики оценки рисков, которая включает идентификацию, анализ и оценка рисков, связанных с механизмом высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) из лекарственной формы, процессов проникновения АФИ через кожу с учетом физико-химических свойств АФИ и полимерных материалов.

Результаты. Разработанные подходы к формированию стратегии контроля качества лекарственных средств в форме ТТС на основании оценки рисков, включающих контроль физико-химических характеристик АФИ, полимерных материалов и компонентов для формирования ТТС, критических параметров в процессе производства, спецификации на готовую продукцию, а также применение соответствующих методик и частоту мониторинга и контроля.

Научная новизна. Для лекарственных средств, в форме ТТС впервые разрабатывается комплекс контрольных параметров, которые должны применяться при формировании стратегии контроля, ссылаясь на оценку рисков для качества и современных нормативных требований.

Практическая значимость. Подходы к формированию стратегии контроля ТТС могут использоваться при фармацевтической разработке ТТС, реализации технологического процесса, контроля качества и определения стабильности, что позволит надежно гарантировать качество препаратов в течение их жизненного цикла.

Ключевые слова: трансдермальные терапевтические системы, ТТС, стратегия контроля, лекарственные средства, оценка рисков, полимеры, контроль качества.

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO THE FORMATION OF THE STRATEGY FOR CONTROL OF TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS

BAULA O. P., ISHCENKO O. V., CHERKAS S. S., BESSARABOV V. I.,
RESNYTSKYI I. V.

Kyiv National University of Technology and Design

Purpose. Development of a set of control parameters that are necessary for the formation of a control strategy for drugs related to transdermal therapeutic systems (TTS).

Methodology. The complex of control parameters for the transdermal therapeutic systems was developed using the methodology of risk assessment. This includes the identification, analysis of risks associated with the mechanism of release of active pharmaceutical ingredients (APIs) from the dosage form, the penetration of APIs through the skin, taking into account the physical and chemical properties of APIs and polymeric materials.

Findings. There were developed approaches to the formation of a drug quality control strategy in the form of transdermal therapeutic systems. They are based on a risk assessment that includes monitoring the physical and chemical characteristics of pharmaceutical ingredients, polymer materials and components for the formation of transdermal therapeutic systems, critical parameters in the production process, specifications for finished products, as well as the application of appropriate techniques and the frequency of monitoring and control.

Originality. A set of control parameters for the formation of the quality control strategy was proposed for the transdermal therapeutic systems.

Practical value. Approaches to the formation of the transdermal therapeutic systems control strategy can be used in the pharmaceutical development of the transdermal therapeutic systems, the implementation of the technological process, quality control and the determination of stability. This will reliably guarantee the quality of drugs during their life cycle.

Key words: transdermal therapeutic systems, TTS, strategy for control, medicines, risk assessment, polymers, quality control.