

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра материаловедения, технологии
и управления качеством

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ РУКОВОДСТВА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВК**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки магистратуры 2 курса 2295 группы
направления 22.04.01 «Материаловедение и технологии материалов»,
профиль «Материаловедение фармацевтического и медицинского назначения»
института физики

Бирюковой Анастасии Игоревны

Научный руководитель,
старший преподаватель

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

С.А. Винокурова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой,
д.ф.-м.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

С.Б. Вениг

инициалы, фамилия

Саратов 2022

Введение. Трансдермальный способ введения лекарств является одной из систем, относящихся к категории контролируемой доставки лекарств, целью которой является доставка препарата через кожу с заранее определенной и контролируемой скоростью. Она имеет различные преимущества, такие как длительный терапевтический эффект, снижение побочных реакции, улучшение биодоступности, уменьшение кратности приема, немедленное прекращение лечения и т.д.

С ростом популярности трансдермальной формы доставки лекарственных веществ повышается угроза недоброкачественного изготовления препаратов на основе данного метода. Поэтому необходимо выделить и проанализировать ряд нормативных документов (регламентов и стандартов), содержащих в себе требования, которые необходимо соблюдать при изготовлении препаратов с трансдермальным способом введения лекарственных веществ.

Актуальность обусловлена тем, что в настоящее время существует много единых иностранных документов, содержащих в себе требования к трансдермальной доставке, но на территории РФ таких документов нет.

Целью научного исследования является анализ нормативной документации для создания модели руководства по оценке качества лекарственных форм с трансдермальной доставкой для российского сегмента.

Для достижения поставленной цели планируется выполнить следующие задачи:

- Ознакомиться с теоретическими аспектами трансдермальных терапевтических систем доставки лекарственных веществ.
- Проанализировать существующие нормативные документы по трансдермальной доставке.
- Выбрать нормативные документы и структуру для формирования модели руководства по оценке качества средств с трансдермальной доставкой для российского сегмента.

- Составить разделы руководства на основе комбинирования выбранных документов и дополнения этих разделов требованиями из нормативных документов, действующих на территории РФ.

Выпускная квалификационная работа состоит из введения, 2 разделов, заключения и списка использованных источников. Работа занимает 62 страницу и содержит в себе 1 рисунок, 1 таблицу, список использованных источников – 70 наименований.

Объект исследования: нормативные документы по трансдермальным системам доставки лекарственных веществ. Предмет исследования: требования для оценки качества лекарственных препаратов с трансдермальной системой доставки.

Во введении рассматривается актуальность работы, определяется цель и формулируются задачи для достижения цели.

В первом разделе «Теоретические сведения о трансдермальном способе доставки лекарственных веществ» рассматриваются теоретические аспекты трансдермальной доставки лекарственных веществ, а также рассматриваются примеры использования трансдермальных терапевтических форм. Данный раздел содержит в себе следующие подразделы: «Анатомические и физиологические особенности кожи», «Факторы, влияющие на эффективность трансдермальных терапевтических систем», «Пути проникновения лекарственных веществ через кожу», «Трансдермальные терапевтические системы, их преимущества и недостатки», «Способы усиления переноса лекарственных веществ через кожу», «Примеры и актуальность использования трансдермальных терапевтических форм».

Во втором разделе «Разработка модели руководства для оценки качества лекарственных форм с трансдермальной доставкой» разрабатывается модель руководства, с помощью которого можно оценить качество лекарственных форм с трансдермальной доставкой. Раздел состоит из таких подразделов, как «Поиск нормативных документов», «Формирование модели руководства для оценки качества лекарственных форм с трансдермальной доставкой».

Основное содержание работы

Раздел 1 содержит в себе 6 подразделов. В первом подразделе «Анатомические и физиологические особенности кожи» рассматривается роль кожи и ее функции в организме человека, обсуждаются придатки кожи, составляющие кожу ткани, типы барьеров, существующих в коже. Также рассмотрено понятие «кожная проницаемость» - способность вещества диффундировать (проникать) через кожные покровы. Кожу относят к мембранам первого порядка, которые в подавляющем большинстве препятствуют прохождению ионов и пропускают нейтральные молекулы с выраженными липофильными свойствами [1].

Во втором подразделе обсуждаются факторы, влияющие на эффективность трансдермальной доставки, а именно: биологические факторы (половые различия, возрастные изменения, этническая принадлежность, температура кожи, заболеваемость кожных покровов, анатомические различия), физико-химические факторы (увлажнение кожи, температура и pH, коэффициент диффузии, концентрация лекарственного средства, коэффициент разделения, размер и форма молекул и т.д.), факторы окружающей среды (солнечный свет, загрязнение воздуха, тепловые воздействия, холодное время года).

В третьем подразделе рассматриваются пути проникновения лекарственных веществ через кожу. Существует три способа трансдермального введения лекарственных средств: интрацеллюлярно (через межклеточные щели), трансцеллюлярно (через клеточные мембраны) и через придатки кожи (волосяные фолликулы, проток потовой железы) [2]. При этом доставка лекарственных веществ в трансдермальных системах осуществляется с помощью двух технологий: пассивной и активной. Пассивная технология использует частицы системы или усилители химического проникновения, тогда как активная технология использует электрическое устройство для преодоления кожных барьеров [3].

В четвертом подразделе рассматривается понятие трансдермальных терапевтических систем, а также их преимущества и недостатки. Трансдермальные терапевтические системы (далее ТТС) подразделяют на два типа: мембранный и матричный.

Мембранные ТТС состоят из непроницаемой подложки, резервуара с лекарственным веществом, мембраны, регулирующей высвобождение лекарственного средства и адгезивного (клейкого) слоя. Лекарственное вещество находится в резервуаре в виде суспензии в жидкости или геле. Резервуар располагается между непроницаемой подложкой и мембраной из пористой полимерной фольги [4]. В матричных ТТС, клей, склеивающий при надавливании, выполняет различные функции: прилипание, хранение, высвобождение лекарства и контроль за уровнем высвобождения препарата. Скорость потока действующего вещества из матричных ТТС ограничивается лишь проницаемостью кожи пациента. В мембранных ТТС скорость диффузии лекарственных веществ через кожу контролируется полупроницаемой мембраной: при выходе лекарственного вещества из резервуара происходит растворение следующих порций, что обеспечивает равномерную скорость диффузии [5].

К преимуществам трансдермальных форм относят:

- возможность обеспечить более быстрое действие лекарств;
- возможность избежать проблем инактивации или снижения активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма, а также связанные с этим неблагоприятные реакции;
- возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций;
- обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций;
- снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени;
- легкий способ применения препарата;

- уменьшение необходимой дозы препарата, так как снижаются потери препарата, связанные с метаболизмом;

Ограничения применимости трансдермальной доставки:

- возможно раздражение или контактная сенсibilизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей;

- необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами;

- только небольшой процент лекарства может проникнуть в кожу из пластыря. Это означает, что в систему необходимо вводить лишнее количество лекарства, что приводит к увеличению стоимости системы;

- трансдермальная система доставки препаратов может быть использована только для достаточно сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз, и для веществ, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтически эффективном количестве.

К недостаткам трансдермальных форм относят:

- ограниченное количество молекул, потенциально пригодных для трансдермального применения;

- локальное раздражение кожи;

- ограничение дозы используемого активного вещества;

- задержка наступления клинического эффекта, связанная с прохождением препарата через кожу, и непостоянство скорости абсорбции препарата.

В пятом подразделе рассмотрены способы усиления проницаемости кожи. Существуют химические, физические и механические усилители чрескожного переноса лекарственных веществ. К таким способам относят использование веществ, сравнительно легко преодолевающих липидный барьер и увлекающих за собой молекулы доставляемого лекарства, ультразвуковое

воздействие, микропорацию, термическую абляцию, носители нано- и микроразмера, ионофорез, сонофорез, электропорацию.

В шестом подразделе приведены публикации, в которых авторы изучают процесс трансдермального переноса лекарственных веществ, воздействие усилителей проницаемости, изучают возможность применения трансдермальных препаратов для борьбы с хроническим болевым синдромом.

Раздел 2 содержит два подраздела. В первом подразделе приводятся результаты поиска и анализа нормативных документов, в которых установлены требования, применимые к лекарственным формам с трансдермальной доставкой. В результате поиска были найдены документы:

А) действуют на территории Российской Федерации:

- ОФС.1.4.1.0038.18 «Системы терапевтические»;
- ОФС .1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»;
- ОФС.1.4.1.0016.15 «Трансдермальные пластыри»;
- ОФС.1.4.2.0017.15 «Растворение для трансдермальных пластырей»;
- ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных

форм»;

- ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования»;

ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази»;

Б) действуют на территории США:

- Руководство по качеству трансдермальных пластырей (EMA/CHMP/QWP/608924/2014 «Guideline on quality of transdermal patches»);

- Трансдермальные и местные системы доставки - Вопросы разработки продукта и качества (Transdermal and topical delivery systems - Product development and quality considerations. Guidance for industry. Draft guidance);

- Остаточный препарат в трансдермальных и связанных с ними системах доставки лекарств (Guidance for industry residual drug in transdermal and related drug delivery systems);

- Фармакокинетическая и клиническая оценка лекарственных форм с модифицированным высвобождением (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1.

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms);

- Доклиническая локальная толерантность лекарственных средств (EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1. Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products);

В) действуют на территории Канады:

- Руководство по качеству (химия и производство): новые заявки на лекарственные средства и сокращенные новые заявки на лекарственные средства (Guidance Document: Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: New Drug Submissions (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs);

- Изменения после уведомления о соответствии (NOC) – Руководство по качеству (Post-Notice of Compliance (NOC) Changes – Quality Guidance).

На основании результатов поиска нормативных документов был сделан вывод, что на данный момент на территории Российской Федерации хорошо прописаны требования для трансдермальных пластырей. Но так как к трансдермальным лекарственным формам относятся не только пластыри, но и различные эмульсии, мази, суспензии и т.д., то можно сказать, что единого действующего документа, который содержит в себе требования для тестирования трансдермальных систем, нет.

Во втором подразделе «Формирование модели руководства для оценки качества лекарственных форм с трансдермальной доставкой» разрабатываются основные разделы модели руководства, приводятся ссылки на нормативные документы, действующие на территории РФ, в которых установлены требования к оценке качества лекарственных средств и которые можно применить к оценке качества лекарственных форм с трансдермальной доставкой.

Структура разработанной модели руководства имеет следующий вид:

- Введение
- Нормативный статус;
- Разработка продукта TDS. Критические характеристики качества:

- Продукт TDS;
- Лекарственное вещество;
- Вспомогательные вещества и компоненты;
- Идентификация маркировки;
- Контроль продукта TDS;
- Дополнительные исследования стабильности.

Заключение. В ходе написания выпускной квалификационной работы был проведен поиск и анализ нормативных документов, устанавливающих требования для оценки качества лекарственных средств с трансдермальной системой доставки. На основании результатов проведенного поиска было принято решение разработать модель руководства для оценки качества лекарственных форм с трансдермальным способом доставки лекарственных веществ. Модель руководства разрабатывалась на основе существующего руководства для промышленности, действующего на территории США, «Трансдермальные и местные системы доставки - Вопросы разработки продукта и качества». В разработанной модели руководства установлены требования к контролю качества лекарственных препаратов с трансдермальной системой доставки. Предполагается, что данное руководство будут использовать фармацевтические фабрики и компании для оценки качества лекарственных форм с трансдермальной доставкой.

В ходе написания выпускной квалификационной работы были достигнуты поставленная цель и задачи:

- изучены теоретические аспекты трансдермальных терапевтических систем доставки лекарственных веществ;
- проанализированы существующие нормативные документы по трансдермальной доставке;
- выбраны нормативные документы и структура для формирования модели руководства по оценке качества средств с трансдермальной доставкой для российского сегмента;

- составлены разделы руководства на основе комбинирования выбранных документов и дополнения этих разделов требованиями из нормативных документов, действующих на территории Российской Федерации.

Список использованных источников

1 Улащик, В. С. Элементы молекулярной физиотерапии / В. С. Улащик. – Минск : Беларуская навука, 2014. – 257 с.

2 Сысуев, Б. Б. Современные аспекты применения нанотехнологий при разработке лекарственных форм нового поколения / Б. Б. Сысуев, Н. М. Ахмедов, Е. А. Самошина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №3. – С. 88-96.

3 Bandyopadhyay, A. Transdermal Drug Delivery System-Quality by Design Approach / A. Bandyopadhyay // Journal of Bioanalysis & Biomedicine. – 2017. – V. 9, № 4. – P. 217-219.

4 Мизина, П. Г. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) / П. Г. Мизина, В. А. Быкова, Ю. И. Настина, Е. А. Фоменко // Вестник Воронежского государственного университета. – 2014. – №1. – С. 176-178.

5 Сампиев, А. М. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, Н. А. Давитавян // Новые технологии. – 2012. – №2. – С. 247-254.