

**Производство лекарственных средств
КАЧЕСТВО ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРЕЙ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ЯКАСЦЬ ТРАНСДЭРМАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРАЎ**

*Настоящий проект технического кодекса установившейся практики не подлежит
применению до его утверждения*

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (Государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»).

ВНЕСЕН Министерством здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Министерством здравоохранения Республики Беларусь от «__» _____ 201__ г. № _____

3 Настоящий технический кодекс гармонизирован с международным нормативным документом ЕС ЕМА/СНМР/QWP/608924/2014 «Guideline on quality of transdermal patches» (Руководство по качеству трансдермальных пластырей)

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий проект технического кодекса установившейся практики не подлежит применению до утверждения

Издан на русском языке

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

**Производство лекарственных средств
КАЧЕСТВО ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРЕЙ****Вытворчасць лекавых сродкаў
ЯКАСЦЬ ТРАНСДЭРМАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРАЎ****Manufacture of medicinal products
Quality of transdermal patches**

Дата введения 201х – хх – хх

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) распространяется на лекарственные средства в форме трансдермальных пластырей.

Настоящий технический кодекс устанавливает общие требования к качеству лекарственных средств в форме трансдермальных пластырей.

Требования технического кодекса распространяются на все научно-исследовательские учреждения и фармацевтические предприятия, осуществляющие разработку и производство лекарственных средств на территории Республики Беларусь.

Настоящий технический кодекс предназначен для лекарственных средств в форме трансдермальных пластырей отечественного и зарубежного производства, заявляемых на государственную регистрацию (перерегистрацию) в Республике Беларусь.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2017 (03050) Надлежащая производственная практика

ТКП 431-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Испытания стабильности

ТКП 432-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний

Рекомендация ЕЭК ЕАЭС № 19 Руководство по валидации процессов производства лекарственных препаратов для медицинского применения

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в [1] и ТКП 030, а также следующие термины и определения:

3.1 адгезия: сцепление поверхностей разнородных твердых и (или) жидких тел. Адгезия обусловлена межмолекулярными взаимодействиями (Ван-дер-Ваальсовыми, полярными, иногда – взаимной диффузией) в поверхностном слое и характеризуется удельной работой, необходимой для разделения поверхностей.

3.2 адгезия отслаивания: Сила, необходимая для удаления пластыря со стандартной поверхности, такой как нержавеющая сталь.

3.3 адгезия при сдвиге: Сопротивление матрицы сползанию (сопротивление перемещению или адгезия при сдвиге). Показатель сцепления с матрицей.

3.4 активность площади пластыря: Показатель внутренней способности лекарственной формы высвобождать активную фармацевтическую субстанцию из пластыря *in vivo* и как таковой представляет собой косвенное измерение термодинамической активности. Выражается в %/см². Косвенный способ определения соответствия разработки состава для воспроизведенного трансдермального пластыря путем включения двух основных параметров разработки лекарственной формы: площадь участка и общее количество активной фармацевтической субстанции, необходимой для достижения биоэквивалентности референтному лекарственному средству.

Пример: содержание трансдермальной дозы 25 мкг / ч, время нанесения 72 ч, размер пластыря 15 см², общее количество действующего вещества, включенного в состав 4,8 мг: 72 × 25 мкг = 1,8 мг; 1,8 мг

соответствует 37,5 % высвобождения, связанного с общим количеством 4,8 мг в пластыре; 37,5 % / 15 см² = 2,5 % / см² активности пластыря.

3.5 вытекание адгезивного вещества из-под пластыря: Изменение размера (деформация) полимерной матрицы пластыря за пределы его границы, обусловленное избытком адгезива, присутствующего в клеевой матрице. Баланс адгезивных и когезивных свойств следует тщательно регулировать, чтобы избежать вытекания, возникающего при хранении и во время использования, поскольку это может значительно увеличить поверхность высвобождения активной фармацевтической субстанции, повлиять на применение пластыря, через приклеивание к первичной упаковке или оставляя липкий остаток вокруг пластыря. При использовании наличие вытекания легко обнаруживается как образование темного кольца вокруг трансдермального пластыря, перемещение пластыря или смещение, или сморщивание пластыря во время использования.

3.6 гибридное лекарственное средство: лекарственное средство, неподпадающее под определение воспроизведенного лекарственного средства при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном средстве произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным средством.

3.7 дозировка лекарственного средства: Количество активной фармацевтической субстанции, выделяемой *in vivo* в единицу времени.

3.8 когезия (cohesion): Связь между молекулами (атомами, ионами) внутри тела в пределах одной фазы.

3.9 кожный пластырь: Эластичное однодозовое средство, предназначенное для нанесения на неповрежденную кожу для получения локального эффекта проникновения активной фармацевтической субстанции внутрь кожи.

3.10 многослойный промежуточный продукт, ламинат (laminate): Промежуточный продукт производства трансдермальных пластырей, состоящий из различных слоев, например, подложки, адгезивного слоя и высвобождающей подложки. Подложки, состоящие из различных слоев, также могут рассматриваться как многослойный промежуточный продукт (многослойная подложка).

3.11 пилотная серия: Размер пилотной серия должен быть, по крайней мере, эквивалентен одному большому рулону, имеющему тот же размер, что и для промышленной партии.

3.12 слой: Слой представляет собой единый целостный состав. Более одного слоя входят в многослойный промежуточный продукт. Трансдермальные пластыри состоят из нескольких слоев, таких как, например, высвобождающая подложка, лекарственное средство в адгезиве, мембрана, контролирующая высвобождение лекарственного средства, или подложка.

3.13 сцепление пластыря с поверхностью Свойство, позволяющее адгезивному веществу образовывать связь с поверхностью другого материала после краткого контакта и под легким давлением

3.14 трансдермальный пластырь: Эластичное однодозовое средство, предназначенное для нанесения на неповрежденную кожу для получения системной доставки в течение длительного периода времени. Трансдермальные пластыри состоят из подложки, поддерживающей резервуар или матрицу, содержащую действующее вещество (вещества), а сверху - чувствительный к давлению адгезивный компонент, который обеспечивает адгезию лекарственного средства к коже. Покровный слой непроницаем для активной фармацевтической субстанции (субстанций) и обычно непроницаем для воды. В резервуарных системах активная фармацевтическая субстанция может быть растворена или диспергирована в полутвердом состоянии или включена в твердую полимерную матрицу, которая отделена от кожи мембраной, контролирующей скорость, и чувствительна к давлению клей. Приклеивающийся при нажатии адгезивный компонент может в этом случае наноситься на некоторые или на все части мембраны или только вокруг границы мембраны и подложки. Матричные системы содержат активную фармацевтическую субстанцию в твердой или полутвердой матрице, свойства которой контролируют диффузию состава в кожу. Матричная система также может быть раствором или твердой дисперсией активной фармацевтической субстанции в чувствительном к давлению адгезивном компоненте. Высвобождающая подложка пластыря покрывается защитным слоем, который необходимо удалить перед нанесением пластыря на кожу.

4 Обозначения и сокращения

АФС: Активная фармацевтическая субстанция

AUC_(0-t): Площадь под кривой «концентрация в плазме – время» с момента приема лекарственного средства до последней определяемой концентрации во временной точке t

AUC_(0-∞): Площадь под кривой «концентрация в плазме – время» с момента приема лекарственного средства до бесконечности

C_{max}: Максимальная концентрация в плазме крови

in vivo: Биологический процесс (или форма биологического анализа) в целом организме

in vitro: Биологический процесс, смоделированный изолированно от организма

t_{max}: Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max})

5 Общие положения

5.1 Технический кодекс содержит требования к регистрации лекарственных средств (включая воспроизведенные) в форме трансдермальных пластырей для системного применения, качеству нормативно-технической документации, разработке, производству, характеристике вспомогательных веществ, контролю лекарственного средства, упаковке и стабильности трансдермальных пластырей. В частности, испытание соответствия *in vitro* в отношении высвобождения, адгезии и проникновения через кожу лекарственного средства обсуждается по отношению к его клиническим характеристикам *in vivo*.

5.2 Трансдермальные пластыри предназначены для обеспечения контролируемой доставки АФС через кожу, главным образом, путем диффузии, обеспечивающей системную доставку АФС с определенной скоростью и полнотой степени всасывания.

5.3 Важной функцией кожи является защита организма от внешней среды, и это, как правило, очень эффективный барьер для проникновения АФС. Однако для некоторых АФС, в зависимости от их физико-химических свойств, пассивная диффузия позволяет достичь терапевтического эффекта. В противном случае терапевтический эффект может быть достигнут путем улучшения проницаемости, которое включает в себя прямо или косвенно изменение лекарственной формы:

- увеличение термодинамической активности АФС в средстве (например, путем перенасыщения)
- пассивное усиление проницаемости (например, растворители могут действовать как носители активности, пролекарств, наноносителей, микроэмульсий, липосом).

Улучшение проницаемости также может быть достигнуто с помощью физических технологий, таких как ионтофорез, микропорация, сонофорез и микрошлифовка кожи, которые можно охарактеризовать как стратегии повышения активности.

5.4 Трансдермальный пластырь является эластичным, многослойным, фармацевтическим однодозовым средством различного размера, содержащим одну или более АФС, который наносят на неповрежденную кожу для системного всасывания.

В лекарственной форме их обычно сочетают с чувствительными к давлению адгезивными компонентами, которые обеспечивают адгезию препарата к коже. Трансдермальный пластырь включает подложку, непроницаемую для АФС, и, как правило, непроницаемую для воды. Высвобождающая подложка пластыря покрыта защитным слоем, который удаляется перед нанесением пластыря на кожу.

5.5 Трансдермальные пластыри предназначены для медленного высвобождения АФС через неповрежденную кожу, приводящего к длительной и достаточно постоянной системной скорости абсорбции. Стадия, ограничивающая скорость системной абсорбции АФС, обычно представляет собой поглощение через кожу. Кроме этого, поглощение может быть ограничено включением или растворением АФС в (полутвердый) резервуар, с мембраной для контроля высвобождения и диффузии АФС из пластыря. Состав трансдермального пластыря можно также подбирать, комбинируя оба принципа доставки АФС как способ контролируемой доставки АФС на поверхность кожи.

5.6 Полноту степени всасывания, до которой форма и структура лекарственного средства могут влиять на проникновение АФС через кожу, можно охарактеризовать посредством испытания способности:

- растворения;
- высвобождения лекарственного средства с использованием синтетической мембраны;
- испытания проницаемости кожи.

Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Результаты растворения и проницаемости через кожу могут информировать о роли пластыря и кожи в контролируемой абсорбции.

5.7 Для обеспечения безопасного и эффективного использования трансдермальных пластырей АФС должна быть доставлена через кожу с необходимой скоростью, которая поддерживается в течение соответствующего времени применения пластыря и не должна раздражать или сенсibilизировать кожу. Вспомогательные вещества не должны оказывать неблагоприятных воздействий на кожу или усугублять побочные эффекты действующего вещества. Вещества, усиливающие проницаемость кожи, должны оказывать обратимое воздействие на кожный барьер. Использованные растворители не должны взаимодействовать с компонентами системы пластыря.

5.8 Трансдермальные пластыри обычно содержат избыточное количество АФС, по сравнению с тем, которое доставляется пациенту во время использования. Этот избыток необходим для поддержания клинически эффективной скорости доставки во времени и обеспечивает минимальную площадь поверхности пластыря. Поскольку концентрация АФС может быть близка к его пределу насыщения, существует риск кристаллизации при хранении с потенциально неблагоприятным воздействием на качество и эффективность средства. Кроме того, остаточная АФС, оставшаяся в пластыре после введения, может представлять угрозу безопасности для пациентов, окружающих людей и среды. Существует также риск неправильного применения использованных трансдермальных пластырей, например, содержащих наркотические средства.

5.9 Следует принять во внимание, что трансдермальные пластыри могут различаться по содержанию лекарственного средства и площади поверхности, но при этом доставлять тоже количество лекарственного средства за тот же период времени. Желательно минимизировать количество остаточной АФС в пластырях.

6 Регистрация новых лекарственных средств

Требования этого раздела относятся к регистрации новых лекарственных средств с первым применением АФС для системной доставки в составе трансдермального пластыря и регистрации новых воспроизведенных лекарственных средств или лекарственных средств, регистрируемых по упрощенной процедуре.

Дополнительные требования к регистрациям воспроизведенных лекарственных средств или средств, регистрируемых по упрощенной процедуре, приводятся в разделе 7.

6.1 Описание и состав лекарственного средства

6.1.1 Описание должно быть достаточно подробным, чтобы полностью охарактеризовать лекарственное средство во всех дозировках, и должно быть включено в соответствующие разделы общей характеристики лекарственного средства и, при необходимости, в инструкцию по применению и маркировку.

Описание лекарственного средства должно включать следующее:

- дозировку, поскольку средняя доза, доставляемая за единицу времени, обычно по массе доставляется *in vivo* в течение 24 часов;
- скорость высвобождения *in vivo* или дозу АФС на поверхности пластыря (то есть массы, высвобождаемой *in vivo* на единицу площади в единицу времени);
- содержание и местонахождение АФС в лекарственном средстве;
- использование АФС (% общего количества АФС, всасываемого при применении одним пациентом);
- активность области пластыря (использование АФС / площадь пластыря);
- остаточное содержание (масса АФС, остающаяся в лекарственном средстве после завершения применения);
- инструкции по использованию, включая использование любой аппликации;
- период времени использования пластыря.

6.1.2 Формы однозначно идентифицируемых таблиц, любые необходимые схемы (предпочтительно поддерживаемые фотографиями) должны быть представлены для описания следующего:

- тип пластыря, в отношении контроля высвобождения лекарственного средства (например, резервуара, лекарственного средства в адгезивном компоненте);
- форма и функции каждого слоя многослойного продукта;
- состав каждого слоя, включая функцию и степень чистоты вспомогательного вещества (степень чистоты обычно считается критическим признаком качества для доставки через кожу). Следует также описать состав подложки и состав высвобождающей подложки;
- описание покровного слоя (при необходимости);
- размер, площадь и толщину пластыря (масса площади нагрузки рассматривается, если это обосновано);
- внешний вид, включая форму, цвет и маркировку.

6.1.3 Также должны быть описаны аспекты разработки лекарственного средства, относящиеся к введению и использованию пациентом в течение всего периода применения. Следует избегать разрезания разработанного трансдермального пластыря пациентами или медицинскими работниками. Вместо этого необходимо разработать трансдермальный пластырь меньшего размера.

Однако в исключительных случаях для обеспечения безопасности и эффективности лечения пациента его разрезание следует признать необходимой. В таких случаях это должно быть описано, а вспомогательные данные должны быть указаны в 3.2.P.2 Модуля 3 регистрационного досье, а также в клиническом досье.

Названия вспомогательных веществ, не описанные в [1], должны быть конкретными и определенными, и, при необходимости, должны быть дополнены фирменным наименованием или наименованием и адресом изготовителя.

Должны быть описаны первичная упаковка и, при необходимости, вторичная упаковка или другие материалы или компоненты, необходимые для обеспечения стабильности лекарственного средства.

Некоторые элементы описания лекарственного средства, такие как содержание АФС, использование АФС, остаточная доза и удобство введения не могут быть прямо или косвенно (использование суррогатных маркеров) определены при испытаниях качества. Определение и (или) оценка этих элементов качества могут быть достигнуты только путем соответствующих клинических исследований. Поэтому описание должно включать перекрестные ссылки на другие разделы регистрационного досье, которые содержат их определение и (или) оценку, вместе с доказательством пригодности клинических методов.

6.2 Фармацевтическая разработка

Регистрационное досье на разработанное лекарственное средство должно содержать достаточное обоснование пригодности трансдермального пластыря для его предполагаемого использования, и предоставить четкое описание разработки лекарственного средства, включая все соответствующие данные.

6.2.1 Терапевтические цели и принцип системы доставки

Должно быть предоставлено краткое изложение терапевтических целей и обоснование выбора трансдермального пути для АФС в отношении пользы/риска для пациента. Факторы, которые следует учитывать, включают терапевтическое использование, местные и системные побочные эффекты, связанные с другими путями введения, фармакодинамику, фармакокинетические свойства АФС (например, период полувыведения, терапевтический индекс, эффект первого прохождения). Также должны быть обсуждены местная толерантность, способы введения (включая поглощение, если это уместно), место применения, дозировки, соблюдение пациентом режима приема лекарств и пропорциональность дозировок. При необходимости, также должны быть даны перекрестные ссылки на соответствующие клинические разделы регистрационного досье.

Достижение терапевтических целей за счет конструкции и функции трансдермального пластыря должны быть полностью обсуждены и соотнесены с описанием и составом лекарственного средства, например, идентификация и описание типа трансдермального пластыря (резервуар, лекарственное средство в адгезивной основе). Также должны быть приведены данные о том, как достигается высвобождение лекарственного в течение предполагаемого времени применения.

6.2.2 Активная фармацевтическая субстанция

Должны быть определены и обсуждены физико-химические и биологические свойства АФС, которые определяют способность и (или) влияние на скорость и степень полноты трансдермальной доставки, а также на технологичность и стабильность лекарственного средства. Такие свойства включают молекулярную массу, коэффициент распределения, точку плавления (точку кипения, если применимо), рКа (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации), растворимость и рН эффекты, а также физические свойства, такие как размер частиц и полиморфизм, если АФС присутствует в твердом состоянии в лекарственном средстве.

Целевое физическое состояние АФС, например, раствор, суспензия и степени насыщения или перенасыщения являются критическими показателями качества и должны быть валидированы с точки зрения эффективности и безопасности лекарственного средства, а также подтверждены доказательствами того, каким образом достигается целевое состояние в процессе производства и его стабильность при хранении. Должны быть оценены риски выпадения осадков (роста частиц, изменения формы кристалла) или других характеристик АФС, которые могут повлиять на термодинамическую активность, обусловленные изменениями температуры при хранении, и соответствующие тесты должны быть включены в исследования стабильности. Эти свойства могут быть взаимосвязаны и, возможно, должны рассматриваться в сочетании.

6.2.3 Вспомогательные вещества

Выбор вспомогательных веществ (в том числе адгезивных компонентов, защитного слоя, разделительных слоев и мембраны, контролирующей скорость), их концентрации и их характеристик, которые могут влиять на эффективность лекарственного средства, должен быть проанализирован с точки зрения их соответствующих функций. Подробная информация о материалах, которые могут повлиять на адгезивные свойства, трансдермальное проникновение АФС и биодоступность (например, растворитель, усилитель проникновения или ингибитор), включая их способность обеспечивать предполагаемую функциональность в течение всего предполагаемого срока годности лекарственного средства (см. также [2]).

Для пластырей, использующих мембрану, контролирующую скорость высвобождения, должна быть исчерпывающе обсуждена пригодность и эффективность этой мембраны.

Должны быть проанализированы соответствующие характеристики слоев (покровный слой, высвобождающий слой, мембраны, контролирующие скорость высвобождения, адгезивный слой), такие как внешний вид, эластичность, прочность на растяжение, пористость, поглощение и химическая инертность, а также других вспомогательных веществ. Эту информацию можно использовать, если необходимо, для обоснования выбора и характеристик качества вспомогательных веществ, их спецификации и безопасности (3.2.P.4.4 и 3.2.P.4.6 Модуля 3) и для подтверждения спецификации лекарственного средства (3.2.P.5.6 Модуля 3).

Состав и соответствующие характеристики смесей вспомогательных веществ, например, адгезивные растворы или суспензий, должны быть предоставлены и охарактеризованы, включая свойства вязкости и упругости, если это необходимо. Технологические вспомогательные вещества, в том числе временные слои многослойного промежуточного продукта и растворители, используемые во время производства, которые впоследствии удаляются, должны быть идентифицированы и описаны.

6.2.4 Разработка лекарственной формы

Необходимо предоставить резюме, описывающее разработку лекарственного средства. Оно должно предельно точно описывать средства, с помощью которых был определен и получен каждый из определенных качественных элементов лекарственного средства, приведенных в 3.2.Р.1 Модуля 3 (см. 6.1).

Разработка лекарственного средства должна быть описана в отношении определенного целевого показателя качества состава продукта, используя подходящие тесты, чтобы охарактеризовать и контролировать критические показатели качества, включая адгезивные свойства, факторы, влияющие на легкость введения и продолжительность использования, а также соответствие лекарственного средства (растворение, высвобождение лекарственного средства *in vitro*, проницаемость кожи *in vitro*).

Необходимо предоставить удовлетворительные доказательства пригодности применяемых методов (см. также 6.2.6, и приложение А).

Следует продемонстрированы удовлетворительные доказательства соответствия требованиям [1] для трансдермальных пластырей.

Необходимо в полном объеме установить взаимосвязь между профилем качества средства, критическими показателями качества и спецификацией на готовые лекарственные средства. Разработка лекарственного средства должна включать соответствующую возможность исследований с учетом физико-химических свойств и свойств растворимости АФС в лекарственной форме, стабильности, высвобождения лекарственного средства, скорости и степени проницаемости лекарственного средства.

После разработки состава лекарственного средства, начинается масштабирование производственного процесса, идентифицируются и контролируются критические параметры процесса. В течение этого периода целесообразно ожидать, что будут сделаны необходимые корректировки для достижения оптимизации полномасштабного производства. Эти корректировки могут быть изменениями в составе, производственном процессе, оборудовании или месте производства. В некоторых случаях эти корректировки могут влиять на высвобождение (растворение) *in vitro* на проницаемость кожи *in vitro* и адгезивные свойства лекарственного средства, и поэтому это следует оценивать.

На стадии клинических испытаний состав и партии, используемые в фармакокинетических исследованиях, должны быть описаны в деталях. Должны быть валидированы любые различия в составляющих процесса и производства между сериями лекарственного средства для клинических испытаний и сериями лекарственного средства, предназначенными для реализации. Должны быть представлены результаты сравнительных исследований *in vitro* (например, высвобождение (растворение) лекарственного средства, проникновение через кожу, адгезия) или сравнительные исследования *in vivo* (например, биоэквивалентность). Возможны незначительные изменения в составе адгезивного компонента, при этом следует учитывать критические рецептурные и производственные элементы, которые влияют на адгезивные свойства лекарственного средства.

В отношении влияния качества на эффективность: содержание АФС, состав, размер и толщина пластыря должны быть рационально обоснованы, подтверждены испытанием качества *in vitro* и клиническими испытаниями, изложенными в точном описании разработанного лекарственного средства.

В отношении влияния качества на безопасность: те показатели качества, которые могут влиять на безопасность лекарственного средства, такие как характеристики материала, испытание на соответствие, идентификация и контроль остаточных растворителей и примесей должны быть проанализированы. Также должны быть обсуждены риски резкого уменьшения дозы, утечки из резервуара, остаточных количеств вспомогательных веществ и АФС. Необходимо дать ссылку на соответствующие доклинические или клинические данные.

В отношении влияния качества на назначение и применение: адгезивные свойства лекарственного средства должны быть проанализированы в полном объеме и охарактеризованы *in vitro* и *in vivo*. Следует учитывать баланс адгезии/когезии в отношении минимизации вытекания адгезивного вещества из-под пластыря (образование «темного кольца» вокруг используемого трансдермального пластыря), удовлетворительную эластичность и исключение отсоединения или подъема края пластыря во время использования, а также повреждение кожи после удаления пластыря.

Должны соблюдаться требования к адгезии, установленные в [1]. При удалении (независимо от способов и направлений удаления), защитный слой не должен отсоединять действующее вещество (матрицы или резервуара) или адгезивный компонент из пластыря. Трансдермальный пластырь должен плотно прилегать к коже при легком нажатии рукой или пальцами. Он должен быть снят, не причинив существенного вреда коже или удалением препарата от внешнего покрытия.

Следует обсудить элементы разработки лекарственного средства для обеспечения удовлетворительного практического применения. Должна быть приведена перекрестная ссылка на проверку пригодности адгезивных свойств лекарственного средства. Необходимо разработать программу клинических исследований лекарственного средства.

6.2.5 Разработка программы исследований стабильности

Предлагаемая программа исследований стабильности (3.2.Р.8 Модуля 3) должна учитывать данные о лекарственном средстве, полученные в ходе фармацевтической разработки. Она должна включать

испытания на растворение, высвобождение лекарственного средства с использованием синтетической мембраны и подходящее испытание на проникновение действующего вещества через кожу и адгезию.

Также должны быть проанализированы в полном объеме факторы риска для стабильности лекарственного средства, и должен быть разработан протокол стабильности, соответствующий данному лекарственному средству.

В программу исследований стабильности должны быть включены испытания лекарственного средства в соответствующих стрессовых условиях и условиях хранения в режиме реального времени (включая температурный цикл), отражающих его применение после реализации. Необходимо учитывать требования и предупреждения о специальном хранении, например, не хранить в холодильнике. Что касается физической стабильности, то факторы должны включать изменения состава, возникающие в результате испарения или миграции АФС и (или) вспомогательных веществ, кристаллизации АФС или другие изменения его термодинамической активности, состояния вспомогательных веществ. Должны быть оценены изменения адгезивных свойств при различных условиях хранения. Исследование стабильности промежуточных продуктов, включая составные слои пластыря, также должна быть включены в программу исследования стабильности.

6.2.6 Эффективность лекарственного средства *in vitro* и *in vivo*

6.2.6.1 Испытание на высвобождение *in vitro* оценивает скорость и степень высвобождения АФС из трансдермального пластыря. Хотя испытание не может моделировать эффективность *in vivo*, оно является критическим показателем качества, указываемым в спецификации выпуска готовой продукции и в спецификации срока хранения. Необходимо следовать методам, описанным в [1] для трансдермальных пластырей, то есть испытанию на растворение или испытанию на высвобождение с использованием подходящей мембраны, не ограничивающей скорость. В случае необходимости, могут быть использованы альтернативные методы, с улучшенной дифференцирующей способностью по сравнению с фармакопейными методами.

Испытание и (или) подготовка образца не должны повреждать или иным образом изменять характеристики трансдермального пластыря. Следует обсудить любые особые требования к подготовке образцов. Возможно испытание только определенной области образца пластыря, которое применимо ко всем дозировкам, если будет показано, что подготовка образца не влияет на высвобождение (растворение) лекарственного средства. Если размер пластыря слишком велик, чтобы его можно было вставить в стандартное устройство для испытания на растворение или если условия полного растворения не могут быть достигнуты с использованием целых пластырей, можно рассчитать пригодность образцов для испытаний из анализа пропорциональности дозы для образцов разного размера.

Профиль высвобождения (растворения) АФС из лекарственного средства *in vitro* следует охарактеризовать и установить из анализа клинических партий, для которых была продемонстрирована удовлетворительная эффективность. Они должны использоваться для подтверждения пределов высвобождения (растворения лекарственного средства) *in vitro* в спецификации лекарственного средства (3.2.P.5.6 Модуля 3) и, таким образом, обеспечивать уверенность в том, что будущие партии продукции аналогичного качества относятся к основным клиническим партиям.

Должны быть представлены убедительные доказательства избирательности в отношении:

- критических переменных производства;
- критических показателей качества вспомогательных веществ и АФС;
- устойчивости, указывающей на компетентность метода.

Должно быть представлено краткое описание разработки теста на растворимость, в котором трансдермальный пластырь испытывают в различных условиях (среда, pH, аппарат, перемешивание и т.д.). Следует выбрать наиболее подходящую избирательность условий испытаний. В случае вспомогательных веществ с низкой буферной способностью необходимо контролировать pH во время теста на растворимость, чтобы избежать влияния растворенного действующего вещества и (или) вспомогательных веществ на условия растворения в течение периода испытаний. Испытательный период должен быть достаточным для достижения полного высвобождения лекарственного средства, если не доказано иное. Для профиля высвобождения (растворения) количество временных точек выборки должно быть достаточным для получения убедительного графика, с более частым отбором проб в период наибольших изменений.

Рекомендуется рекомендовать как минимум 3 контрольных точки для получения более четкого и дифференцированного графика (кривой):

- точка в начальном периоде момент времени, чтобы исключить резкое уменьшение дозы и (или) охарактеризовать нагрузку (начальную дозу) (обычно 20 – 30 % растворения);
- по крайней мере, одну точку для обеспечения соответствия форме графика растворения (около 50 % растворения);
- одну точку для обеспечения высвобождения большей части АФС (обычно более 85 % растворения, т.е. Q = 80 %).

Для большинства пластырей матричного типа более ранние времена выборки (от 0 до 1 часа) оказались более избирательными, то есть качественное обнаружение происходит на более поздних точках, в моменты времени, когда до 50 % АФС высвобождается из пластыря. Изменения в составе или производственных параметрах с большей вероятностью будут обнаружены в течение первого часа испытания на растворение *in vitro*, если диапазоны спецификаций установлены в соответствии с требованиями, перечисленными ниже. Для профилей растворения значение, которое должно быть отмечено в каждый момент времени, – это количество АФС, высвобождаемое в массовых единицах (мг или мкг) на площадь поверхности. Количество АФС должно также указываться как процент от общего количества. Кроме того, следует также представить данные о первом компоненте этого профиля, чтобы можно было оценить изменение скорости высвобождения с течением времени, то есть значение, которое должно фиксироваться в каждый момент времени, это количество АФС, выделяемого на площадь поверхности, за единицу времени. Для трансдермальных пластырей, показывающих высвобождение нулевого порядка *in vitro* (например, которое можно обнаружить в этих пластырях с мембраной, контролирующей скорость), более уместно указывать скорость растворения в данный момент времени, чем совокупное количество, растворенное в данный момент времени. Количество образцов, используемых для характеристики профилей растворения, обычно должно составлять минимум 12 единиц на серию (для регулярных выпусков будет принято не менее 6 единиц).

Данные профиля растворения должны предоставляться в табличном и графическом форматах с указанием варибельности между единицами, например 95 % доверительный интервал, диапазон или другой обоснованный статистический подход. Профили растворения следует обсуждать с учетом типа трансдермального пластыря. Пределы растворения должны быть ориентированы на эти данные и полностью валидированы. Они должны быть характеристиками способности производства, наряду с клиническими сериями, для которых была продемонстрирована удовлетворительная эффективность. Обычно допустимый диапазон в среднем выпуске в любой момент времени не должен превышать общую числовую погрешность $\pm 10\%$ от заявленного (на этикетке) содержания АФС (то есть полная варибельность 20 %: требование $50 \pm 10\%$ означает, таким образом, приемлемый диапазон от 40 – 60 %), если только не вводится более широкий диапазон, подтвержденный исследованиями биоэквивалентности. Более широкие пределы могут быть приняты только в том случае, если они удовлетворительно объяснены и обоснованы с точки зрения качества и подтверждены исследованиями биоэквивалентности.

Пределы при выпуске и в течение срока годности, как правило, должны быть одинаковыми, если только причины различий не были удовлетворительно объяснены на основании оценки качества и обоснованы ссылкой на клинические серии. Необходимо поставить более жесткие ограничения при выпуске, чтобы лекарственное средство удовлетворяло условиям в течение срока годности.

6.2.6.2 Обычно не предполагается, что исследования проницаемости *in vitro* коррелируют с высвобождением *in vivo*, но они могут считаться ценным показателем качества лекарственного средства, отражающим термодинамическую активность АФС в лекарственном средстве. Исследования проницаемости через кожу *in vitro* должны в основном использоваться для выбора направления и оценки разработки и оптимизации состава лекарственного средства и в настоящее время не подходят для текущего контроля исследуемой серии. Однако исследования проницаемости могут быть включены в протокол исследования стабильности, хотя с уменьшенной частотой, чтобы обеспечить поддержку данных стабильности при хранении произведенного лекарственного средства.

Проницаемость кожи *in vitro* должна быть постоянной на протяжении всего срока годности лекарственного средства. Установление характерного профиля проницаемости лекарственного средства с использованием избирательного метода проникновения через кожу *in vitro*, может быть полезно при контроле изменений во время управления жизненным циклом лекарственного средства (см. раздел 8). Рекомендации по проведению исследований и требованиям к проницаемости кожи *in vitro* приведены в приложении А.

6.2.6.3 Тесты на адгезивность *in vitro* должны характеризовать адгезивные (когезивные) свойства трансдермального пластыря. Хотя эти тесты могут не моделировать сцепление *in vivo*, они являются критическими показателями качества, которые должны быть указаны в спецификации на выпуск готовой продукции и срока хранения. Для характеристики адгезивных свойств можно проводить такие испытания, как испытания силы отрыва (сила, необходимая для удаления пластыря от поверхностного слоя), испытания на прочность адгезии (сила, необходимая для удаления пластыря от определенной поверхности) и испытания на адгезивность (максимальное усилие, необходимое для разрушения связи, образованной при низком давлении между адгезивным слоем пластыря и изделием из нержавеющей стали). Также следует определить остаток пластыря, оставшийся на высвобождающейся подложке после очистки кожи от пластыря при удалении трансдермального пластыря. Должны быть обоснованы диапазон и достаточность (полнота) тестов *in vitro*, используемых для характеристики адгезивных свойств лекарственного средства. Следует представить краткое описание их разработки.

Во время разработки лекарственного средства необходимо проверить пригодность и избирательность методов испытаний, используемых для характеристики адгезивных свойств лекарственного средства, в частности, обращая внимание на:

- критические переменные производства;
- критические показатели качества наполнителей и (или) АФС;
- стабильность, как показатель эффективности метода.

Следует охарактеризовать адгезивные свойства лекарственного средства *in vitro* таким образом, чтобы предельные значения показателей в соответствующих испытаниях соотносились с результатами, полученными на клинических сериях, для которых были продемонстрированы и использованы удовлетворительные *in vivo* адгезивные свойства при использовании лекарственного средства для обоснования их в спецификации лекарственного средства (3.2.Р.5.6 Модуля 3) (см. также 6.2.9).

Пределы при выпуске и в течение срока годности должны быть одинаковыми, если иное не обосновано ссылкой на клинические серии.

Необходимо провести исследования по установлению удовлетворительной *in vivo* адгезионной эффективности лекарственного средства. Поскольку исследование адгезии *in vivo* имеет решающее значение для разрешения применения в клинической практике, могут оказаться полезными технико-экономическое обоснование или пилотное исследование для выбора надлежащих методов, из которых можно было бы сделать правильные выводы.

Оценка должна проводиться в течение всего предлагаемого периода использования пластыря. Из-за того, что удовлетворительные адгезивные характеристики используемых клинических серий являются требованием для любого клинического заключения, они должны быть валидированы (см. также [3]). Клинические серии должны быть репрезентативными для конечного производимого лекарственного средства (см. 6.2.6.5). Необходимо указать ссылку на исследования адгезии *in vivo*, описанные в клиническом досье.

6.2.6.4 Необходимо дать резюме всех исследований биодоступности и фармакокинетики. Данные должны включать информацию о фармакокинетике, например, $AUC_{(0-t)}$, t_{max} , $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и другие соответствующие показатели. Необходимо предоставить перекрестные ссылки на детали биоаналитических методов и их валидацию. Основные исследования, используемые для определения состава лекарственного средства, пропорциональности доз между составами (при необходимости), и содержания остаточной активной фармацевтической субстанции должны быть четко идентифицированы. Должны быть предоставлены полные сведения об определении состава лекарственного средства, пропорциональности доз и остаточного количества лекарственного средства и связаны с данными в клиническом досье. Клинические партии должны быть репрезентативными для конечного производимого лекарственного средства (см. 6.2.6.5).

6.2.6.5 Должны быть представлены данные для всех клинических серий, чтобы продемонстрировать, что они соответствуют лекарственному средству, которое будет производиться (включая место производства, масштабы и даты производства и сертификаты анализа). Необходимо предоставить данные о масштабе производства массы жидкого покрытия, содержащего АФС, так и масштабов производства конечного лекарственного средства (трансдермального пластыря). Исследования должны проводиться сериями, представляющими конечное лекарственное средство, предназначенное для реализации с использованием промышленного оборудования и условий, например, полномасштабное производство для изготовления слоистых рулонов и для превращения рулона в трансдермальные пластыри или в количественном пересчете по меньшей мере для 10 % общего объема продукции. Исследования биодоступности могут проводиться с использованием серий меньшего масштаба, если они были произведены на оборудовании, моделирующем полномасштабный производственный процесс, и подтверждены другими клиническими сериями не менее 10 % общего объема продукции.

6.2.7 Разработка процесса производства

Необходимо определить этапы процесса производства и описать их назначение. Необходимо провести оценку рисков процесса производства и критических параметров процесса, определяемых в зависимости от того, в какой степени их изменение может повлиять на качество лекарственного средства. Выбор и оптимизация производственного процесса описаны в 3.2.Р.3.3 Модуля 3, в частности его критические аспекты.

Необходимо обсудить следующее:

- подготовку и однородность серии, содержащей лекарственное средство, и, при необходимости, серию промежуточного продукта, содержащего адгезивную массу;
- процесс покрытия, включая параметры, контролирующие толщину слоя;
- сушку, затвердевание и, при необходимости, удаление остатков растворителей, включая воду для смесей на водной основе;
- этапы нанесения слоев;
- хранение и обращение с промежуточными рулонами;
- превращение рулона в трансдермальные пластыри;
- первичную упаковку.

Доказанные допустимые диапазоны параметров процесса должны быть описаны и обоснованы. Следует избегать различия между производственным процессом (процессами), используемым для

производства клинических серий, и процессом, описанным в 3.2.Р.3.3 Модуля 3, если только это не обосновано данными, показывающими отсутствие влияния на показатели производства и критические параметры качества лекарственного средства (см. также 6.2.6.4 и 6.3). Также должны быть обсуждены пригодность упаковки для промежуточных продуктов, хранения серий и транспортировка (отгрузка).

6.2.8 Система упаковки (укупорки)

Следует обсудить и обосновать пригодность системы упаковки (укупорки) (описанной в 3.2.Р.7 Модуля 3). Обоснование должно включать выбор материалов, защиту от влаги, кислорода и света, совместимость и безопасность лекарственного средства. Первичная упаковка обычно должна содержать только один трансдермальный пластырь. Подложка и слой высвобождения не должны рассматриваться как часть системы упаковки (укупорки). Соответствующие испытания должны быть включены в протокол исследования стабильности, чтобы убедиться, что пригодность системы упаковки (укупорки) удовлетворительно оценена на протяжении всего срока годности. Для определенных классов лекарственных средств, представляющих серьезный риск вреда для детей, например, препараты строгого учета, необходимо представить доказательства, что система предотвращает открытие ее детьми.

6.2.9 Применение

Общая характеристика лекарственного средства, инструкция по применению и маркировка должны полностью учитывать правильное применение трансдермального пластыря и включают любые необходимые предупреждения для безопасного использования лекарственного средства. Следует уделить внимание безопасности медицинского персонала и пациентов после применения лекарственного средства, особенно для препаратов строгого учета (например, опиоидов).

Комплект документов по фармацевтической разработке должен включать данные для подтверждения этой информации или содержать перекрестные ссылки на другие части досье, включая эффективность, фармакокинетику и исследования адгезии *in vivo*.

Следует всесторонне проанализировать пригодность трансдермального пластыря при использовании. При этом необходимо рассмотреть следующее:

- идентификацию, маркировку, внешний вид и различимость трансдермального пластыря. Необходимо устранить случайное дозирование из-за отсутствия различимости;
- место и изменение места применения дозы;
- необходимость предотвращения повреждения кожи;
- требования к предварительной обработке кожи;
- применение и защиту трансдермального пластыря, в том числе, если это применимо, применение покрытия;
- влияние воздействия экстремальных условий окружающей среды (тепло и холод);
- влияние нормального поведения человека, такого как мытье, принятие душа, сон, использование солнцезащитных средств и увлажняющих кремов;
- действия, которые необходимо предпринять в случае отсутствия прилипания, смещения или отрыва пластыря, вытекания адгезивного вещества из-под пластыря;
- случайный перенос пластырей на кожу без ведома владельца (особенно ребенка);
- любые необходимые ограничения, например, металлизированная подложка и магнитно-резонансная томография, избегание всасывания;
- практическую пригодность любых особых условий хранения;
- предотвращение попадания к детям и их непреднамеренного использования;
- предотвращение разрезания трансдермальных пластырей;
- особые меры предосторожности при утилизации, например, использованные пластыри следует сложить так, чтобы адгезивная сторона пластыря налагалась на саму себя, они должны быть безопасно утилизированы.

6.3 Производство

В Модуле 3 пункты 3.2.Р.3.3 и 3.2.Р.3.4 должны быть достаточно подробными и включать как критические, так и некритические параметры процесса, а также обоснованы с учетом разработки процесса производства (см. также 6.2.7).

Периоды времени и условия хранения растворов для покрытия и промежуточных материалов должны быть указаны и обоснованы, с подтверждением соответствующей стабильности и другими соответствующими данными.

Трансдермальные пластыри считаются сложными лекарственными формами, изготовленными нестандартными процессами производства. Масштаб производства должен подтверждаться данными серийного производства в предлагаемом масштабе производства. Может быть принято исключение, если оно обосновано производителем трансдермальных пластырей в каждом конкретном случае, как описано в Рекомендациях ЕЭК ЕАЭС № 19. В частности, следует полностью валидировать контроль однородности и

толщины (при наличии обоснования это может быть масса единицы площади) высвобождающего и других слоев пластыря, если они присутствуют, а также удаление остаточных растворителей.

6.4. Контроль носителей, включая слои и прокладочные материалы

Если материал (материалы) является новым или ранее не разрешенным для кожного и (или) трансдермального применения, то должны быть предоставлены подробные сведения о качестве в соответствии с требованиями, аналогичными АФС.

Критические показатели качества материалов должны контролироваться в соответствии с их спецификациями и указанными в них предельными значениями. Следует рассмотреть вопрос о безопасности материалов, который должен включать рассмотрение продуктов вымывания, растворителей и мономеров. Безопасность этих материалов может подтверждаться сертификатами соответствия поставщиков.

Для адгезивных материалов необходимо охарактеризовать и контролировать надлежащим образом молекулярную массу и свойства адгезии (когезии). Для адгезивных смесей необходимо предоставить составы. Следует проанализировать и обосновать показатели качества каждого компонента.

6.5 Спецификации лекарственного средства

Область применения спецификации должна соответствовать требованиям [1] и включать соответствующие испытания эффективности в отношении высвобождения (растворения) *in vitro* и адгезии (см. 6.2.6.1 и 4.2.6.3). Также необходимо полностью описать внешний вид трансдермального пластыря.

В отсутствие подходящих доклинических, клинических или других данных предельные значения показателей должны соответствовать соответствующим сведениям о серии и стабильности лекарственного средства.

Пределы для функциональных испытаний должны быть обоснованы ссылкой на клинические серии, для которых должны быть показаны удовлетворительная эффективность и пределы безопасности. В отсутствие клинических данных, пределы должны быть одинаковыми при выпуске и в течение срока годности.

Образование кристаллов является недостатком качества, который может неблагоприятно повлиять на функционирование пластыря *in vivo*.

За исключением суспензионных пластырей, в которых АФС преднамеренно распределена внутри матрицы, при выпуске трансдермальный пластырь не должен проявлять признаков кристаллизации. В порядке исключения, появление кристаллов в течение срока годности при хранении иногда неизбежно. В этих случаях в общую характеристику лекарственного средства и инструкцию по применению должны быть включены исчерпывающее описание и объяснение.

Любая спецификация на срок годности на наличие кристаллов в лекарственном средстве должна быть полностью подтверждена соответствующими данными о высвобождении (растворении) и проницаемости лекарственного средства *in vitro* и, при необходимости, клиническими исследованиями.

Для лучшей количественной оценки предпочтительными являются микроскопические и фотометрические методы, а не просто визуальный подсчет.

Поскольку остаточные растворители могут влиять на адгезию и повышение проницаемости, может потребоваться применение более строгих ограничений, чем те, что даны в [3]. Также необходимо привести ссылку на данные клинических серий, для которых была продемонстрирована удовлетворительная эффективность.

Указанные предельные значения для других примесей, то есть продуктов деградации АФС или продуктов реакции АФС со вспомогательными веществами и (или) системой упаковки (укупорки), должны соответствовать требованиям [4] и определяться относительно максимальной ежедневной системной дозы АФС (то есть номинальной скорости высвобождения в день), относительно проницаемости через кожу примесей, по сравнению с проницаемостью АФС, а также по результатам клинических исследований безопасности раздражения кожи.

6.6 Стратегия контроля

Другие нормативные указания по установлению и обоснованию стратегии контроля лекарственного средства приведены в соответствующих руководствах [5–7]. Особое внимание следует уделять высвобождению (растворению) лекарственного средства *in vitro*, проницаемости кожи *in vitro* и адгезию трансдермального пластыря и кожи.

Если это возможно, фармацевтическая разработка должна установить связи между фармакокинетическими свойствами лекарственного средства и клинической эффективностью (включая кожную адгезию *in vivo*) со скоростью растворения *in vitro*, проницаемостью кожи *in vitro* и исследованиями адгезии *in vitro*.

Поскольку скорость высвобождения лекарственного средства и адгезия кожи могут быть восприимчивыми к эффектам масштабирования, важно, чтобы это было проверено в производственном масштабе.

7 Требования для подачи заявления на регистрацию воспроизведенного лекарственного средства и упрощенного регистрационного досье

7.1 Основные положения

Требования, которые необходимо учитывать при разработке составлении регистрационного досье на воспроизведенный трансдермальный пластырь, существенно не отличаются от требований к разработке референтного препарата. Необходимо соблюсти требования к данным, описанным в разделе 6 относительно регистрации новых лекарственных средств, дополнить их соответствующими данными о сравнительном качестве и клиническими данными относительно референтного средства.

7.2 Фармацевтическая разработка

Требования к данным описаны в разделе 6.

Необходимо полностью описать исследования, проведенные во время фармацевтической разработки. для определения скорости высвобождения *in vivo* (доставка массы *in vivo* на единицу площади в единицу времени), использование и остаточное содержание АФС.

Эти элементы оказывают основное влияние на прием лекарственного средства (для простого и правильного использования пациентами), а также его безопасность, включая безопасность для окружающей среды.

Также необходимо рассмотреть и проанализировать в сравнении с референтным лекарственным средством адгезивные свойства, переносимость кожей, высвобождение *in vitro* и проницаемость через кожу, а также размер пластыря и простоту его применения.

Учитывая недостаточную корреляцию или отсутствие корреляции *in vitro* и *in vivo* между показателями качества, клинической эффективностью и безопасностью, испытываемые параметры качества необходимо установить на основе характеристик качества, выявленных в удовлетворительных клинических сериях. Они также должны представлять лекарственное средство, которое будет поступать на рынок.

Особый интерес представляют результаты, связанные с качеством, которые могут прямо или косвенно указывать на характеристики высвобождения *in vivo* трансдермального пластыря, например, высвобождение (растворение) лекарственного средства *in vitro*, адгезивные свойства, количество усилителя.

Воспроизведенные пластыри должны обладать аналогичной либо более высокой активностью площади пластыря по сравнению с референтным средством. Однако если обосновано, что польза/риск в ином случае улучшились, например, в отношении переносимости кожей, адгезивных свойств, потенциальной кристаллизации, вытекания адгезивного вещества из-под пластыря, допустимо применение пластыря большего размера. Тем не менее, сопоставление активности площади разрабатываемого пластыря с площадью референтного пластыря должно быть решающей целью фармацевтической разработки.

Что касается остатка, то допускается, что избыток АФС в некоторых составах может быть неизбежен для обеспечения достаточной термодинамической активности. В случае применения воспроизведенных или гибридных лекарственных средств, количество остаточного средства не должно превышать таковое в референтном лекарственном средстве, если иное не обосновано с научной точки зрения.

5.3 Сравнительное качество и требования к клиническим данным

5.3.1 Качество

В отношении качества лекарственного средства следует сравнить следующие элементы (см. 6.1):

- дозировку, как среднюю дозу, доставляемую за единицу времени, обычно массу действующего вещества, доставляемую в час *in vivo*;
- содержание и местонахождение АФС в лекарственном средстве;
- скорость высвобождения или концентрацию действующего вещества *in vivo* площадью пластыря (то есть массу действующего вещества, поставляемую *in vivo* на единицу площади в единицу времени);
- использование АФС (% от общего количества действующего вещества, принятого пациентом);
- активность площади пластыря (использование АФС / площадь пластыря);
- остаточное количество (масса АФС, остающаяся в лекарственном средстве после завершения применения);
- инструкции по применению, включая применение любого покрытия;
- период времени применения.

При анализе эффективности *in vitro*:

- необходимо исследовать сравнительное высвобождение (растворение) лекарственного средства, проницаемость кожи *in vitro* и свойства адгезии (когезии), а также проанализировать подтвержденные соответствующими данными различие и сходство показателей *in vitro* между воспроизведенным и референтными лекарственными средствами;

- при регистрации воспроизведенного средства или подаче упрощенного регистрационного досье активность лекарственного средства должна быть такой же, как у референтного средства.

Другие элементы качества, приведенные выше, также должны быть одинаковыми или аналогичными, если только они не являются полностью обоснованными.

5.3.2 Клинические аспекты

При регистрации воспроизведенного лекарственного средства или представлении упрощенного регистрационного досье необходимо продемонстрировать биоэквивалентность с референтным лекарственным средством, не меньшую эффективность (отсутствие статистически значимого отличия) относительно кожной адгезии *in vivo* согласно требованиям [8].

Необходимо также продемонстрировать не меньшую эффективность, клиническую безопасность и местную переносимость воспроизведенного лекарственного средства..

8 Регистрация изменений

Процесс производства трансдермальных пластырей в целом считается сложным относительно действующих руководящих указаний по изменениям. Исключение может быть принято, если оно в каждом конкретном случае соответствующим образом обосновано производителем трансдермального пластыря, как описано в Рекомендации ЕЭК ЕАЭС № 19.

Для любого предлагаемого изменения необходимо провести оценку риска для определения его влияния на безопасность, качество или эффективность лекарственного средства.

Считается, что следующие изменения оказывают значительное влияние на безопасность, качество или эффективность лекарственного средства:

- изменение физико-химического состояния и (или) термодинамической активности АФС;
- изменение качественного и (или) количественного состава вспомогательных веществ;
- изменения производственного процесса:

1) изменение одного критического параметра процесса;

2) изменения нескольких некритических параметров процесса.

- любые другие изменения, которые влияют на высвобождение (растворение) *in vitro*, проницаемость *in vitro* или адгезивные характеристики *in vitro* лекарственного средства.

В этих случаях изменение должно быть подтверждено соответствующими и сопоставимыми данными серий оригинального лекарственного средства и серий лекарственного средства с предлагаемым изменением, в части всех критических показателей качества, включая адгезивные свойства, высвобождение (растворение) лекарственного средства *in vitro* и проницаемость *in vitro*, если это необходимо.

Кроме того, также могут потребоваться исследования биоэквивалентности и оценка кожной адгезии *in vivo*, если не обосновано иное.

Относительно изменения адгезии, соответствующие характеристики следует сравнивать со всей доступной информацией для прежнего состава, например, свойства адгезивного вспомогательного вещества и свойства многослойного промежуточного продукта с АФС и без нее.

Исследования проницаемости *in vitro*

1 Введение

Черескожное (дермальное) поглощение описывает прохождение соединений через кожу:

- проникновение, которое является поступлением вещества в определенный слой или структуру, таким как поступление соединения в роговой слой;
- проницаемость, которая является проникновением через один слой в другой, который является как функционально, так и структурно отличным от первого слоя.

Исследования проницаемости *in vitro* часто используются в ходе фармацевтической разработки для оценки проницаемости АФС из трансдермального пластыря. Основным преимуществом исследований *in vitro* является возможность контролировать условия эксперимента и, следовательно, изменения проницаемости должны возникать только из-за изменений в трансдермальном пластыре и (или) используемой мембране.

Исследования проницаемости *in vitro*, как ожидается, не будут коррелировать с высвобождением *in vivo*, но характеристика профиля проницаемости считается ценным показателем качества и функционирования продукта и может отражать термодинамическую активность АФС в лекарственном средстве.

Установление характерного профиля проницаемости лекарственного средства с использованием дискриминирующего способа проникновения через кожу *in vitro* может быть полезным для контроля изменений во время управления жизненным циклом.

Для сравнения лекарственных средств в некоторых случаях потенциально можно отказаться от необходимости проведения исследований биоэквивалентности. Однако, учитывая, что состав средства может оказать большое влияние на эффективность и изменение проницаемости кожи, сравниваемые лекарственные средства должны иметь одинаковые или аналогичные качественный и количественный состав вспомогательных веществ.

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к методам исследования высвобождения (растворения) лекарственных средств *in vitro*, удовлетворительное доказательство следует предоставить информацию об избирательности, а также краткое описание разработки теста на проницаемость.

Рекомендуется использовать кожу человека из туловища (грудь, живот или спина) или относящуюся к области клинического применения. Однако, если это невозможно, может быть использована нежизнеспособная кожа или кожа других видов (таких как свинья, грызун, морская свинка). В некоторых случаях пригодны искусственные (синтетические) мембраны. Выбор модели кожи, используемой во время разработки, должен быть обоснован.

В случае сравнительного испытания (разработка воспроизведенного трансдермального пластыря или сравнение составов), необходимо, чтобы лекарственные средства сравнивались с использованием одного и того же типа кожи.

Должны быть удовлетворительно контролируемы тип, подготовка и хранение кожи, а также то, что образцы кожи для эксперимента не повреждаются этими процессами и имеют подходящее качество.

Целостность кожи должна быть определена перед экспериментом и показана как удовлетворительная для того, чтобы эксперимент был обоснованным.

В настоящее время доступно множество испытаний на целостность, например, измерение трансэпидермальной потери влаги, контроль проникновения тритиевой воды или измерение электрического сопротивления.

Пригодность испытания на целостность для предлагаемого эксперимента и критерии приемлемости должны быть проанализированы в полном объеме.

Для решения проблемы изменчивости кожи, подготовки и целостности кожи необходимо включить в эксперимент достаточное и обоснованное количество параллельных опытов. Как правило, можно использовать шесть или больше параллельных опытов для основных экспериментов.

Исследования проницаемости *in vitro* обычно проводят с использованием диффузионных ячеек с областью диффузии кожи 0,5-2 см². Диффузионные ячейки с большим диапазоном диффузии кожи следует использовать для трансдермальных пластырей, которые не могут быть разрезаны по размеру, например, пластыри резервуарного типа. Диффузионные ячейки должны быть инертными, устойчивыми и простыми в обращении. Также важно, чтобы диффузионная ячейка обеспечивала легкий отбор образцов и пополнение рецепторной фазы и, таким образом, поддержание целостности мембраны. Самые распространенные диффузионные ячейки представляют собой ячейки Франца (статические, без нагрузки), которые состоят из двух камер, которые могут быть горизонтально или вертикально разделены кожей. Протекание через ячейки также может быть использовано и особенно полезно для поддержания жизнеспособности кожи.

Используемый рецепторный раствор должен имитировать условия *in vivo*. Одной из подходящих рецепторных сред для водорастворимых лекарственных сред является водный буфер. Если это обосновано, солюбилизующие агенты, например, поверхностно-активные вещества или водно-спиртовые среды, например, среды на основе воды и этанола, или белок, например, альбумин бычьей сыворотки также могут быть использованы, в случае лекарственных средств, менее растворимых в воде. Жидкость в рецепторной камере должна находиться в контакте с кожей, то есть должно быть обеспечено отсутствие воздушных пузырьков под кожей.

Рецепторный раствор не должен влиять на целостность кожи.

Следует учитывать и избегать проницаемости солюбилизующих агентов из рецепторного раствора в образец кожи.

Состав рецепторной среды следует описать и исследовать растворимость, чтобы продемонстрировать, что условия достаточного разбавления могут поддерживаться на протяжении всего эксперимента.

Действующее вещество должно быть стабильным в рецепторном растворе на время испытания и последующего анализа.

Рецепторный раствор должен обеспечивать условия достаточного разбавления при анализе растворимости в течение всего эксперимента и обеспечивать условия, когда проницаемость действующего вещества не ограничивается рецепторной средой. Приемлемым условием достаточного разбавления является то, в котором максимальная концентрация АФС в рецепторном растворе, достигаемая во время эксперимента, не превышает 10-30 % ее максимальной растворимости в рецепторном растворе. Условия достаточного разбавления могут сохраняться во время эксперимента в статических ячейках посредством непрерывного замещения рецепторной фазы или с помощью проточной системы (протекания через систему).

Для удовлетворительной проницаемости должны применяться средства, обеспечивающие полное соприкосновение рецепторной среды со всей открытой кожей.

Диффузия АФС через мембрану оценивается путем измерения поступления лекарственного средства в рецепторную ячейку посредством анализа последовательно собранных образцов рецепторной жидкости.

Образцы рецепторной жидкости могут быть проанализированы с помощью валидированной ВЭЖХ или ЖХ-МС методики для АФС или с помощью любой другой соответствующим образом валидированной аналитической методики.

Признано, что вариабельность результатов, полученных при исследовании проницаемости кожи *in vitro*, связана с изменчивостью используемой кожи. Кроме того, если эти методы недостаточно разработаны, без соответствующей валидации, и (или) выполнены в недостаточном объеме, то результаты исследований проницаемости могут быть трудными для интерпретации или лишены смысла. Следовательно, разработка, оптимизация и исполнение метода должны соответствовать известной передовой практике, быть надлежащим образом валидированными и подлежать соответствующему анализу данных и соответствовать принципам обеспечения качества.

2 Подготовка кожи и образцов

Необходимо описать и проанализировать применимость:

- тип кожи (происхождение, вид, часть тела);
- хранение и транспортировка кожи должны надлежащим образом контролироваться;
- следует описать и обосновать подготовку и обработку (толщина, отделение) кожи.

Целостность кожи должна быть определена перед экспериментом и показана как удовлетворительная для того, чтобы эксперимент был надлежащим образом выполнен.

Необходимо описать подготовку образца лекарственного средства в форме трансдермального пластыря и проанализировать его пригодность. Обычно пластырь тщательно вырезают по размеру и наносят на кожу в донорской камере. В случае применения покрытий, следует изучить влияние поглощения.

Сами по себе тест и (или) подготовка образца не должны наносить ущерб или иным образом изменять характеристики трансдермального пластыря.

3 Условия разработки метода и исследования

Для исследований проницаемости, использующих кожу человека *ex vivo*, рекомендуется следующая разработка метода исследования. Любые отклонения от предлагаемого протокола испытаний необходимо валидировать в полном объеме.

- диффузионная ячейка Франца или проточная;
- рецепторная фаза, имитирующая условия *in vivo*, которые также обеспечивают условия достаточного разбавления АФС, дегазирование, например, в ультразвуковой ванне, для предотвращения накопления воздушных полостей;

- среда может быть водным буфером и включать обоснованные солюбилизирующие агенты и (или) белок;
- рецепторная фаза должна непрерывно перемешиваться и оставаться в контакте с кожей. Скорость перемешивания должна быть обоснована;
- поверхность кожи в диффузионной ячейке поддерживается при температуре, близкой к физиологической температуре кожи человека ($32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$). Температура поверхности кожи может быть надлежащим образом проверена с использованием инфракрасного термометра до применения дозы;
- следует избегать экстремальных значений относительной влажности в лаборатории, то есть выше 70 % относительной влажности и ниже 30 % относительной влажности;
- целостность кожи человека должна быть проверена в начале эксперимента;
- пригодность испытания на целостность, например, измерение трансэпидермальной потери влаги, проницаемости тритиевой воды, электрического сопротивления или визуальный осмотр (но он не принимается для основных исследований), а критерии приемлемости этих методов должны быть проанализированы в полном объеме;
- выбор количества образцов должен быть обоснован в отношении объема эксперимента и должен обеспечивать его статистическую значимость;
- количество доноров кожи – как минимум 2 разных донора;
- кожно-анатомическая область – туловище (грудь, живот или спина) или соответствующая месту клинического применения;
- количество временных точек должно быть достаточным для удовлетворительно й характеристики профиля проницаемости. Минимум 5 подходящих временных точек отбора рецепторной среды и начальная временная точка, основанная на требованиях к исследованию;
- продолжительность исследования должна быть обоснована по отношению к периоду применения. Если продолжительность исследования составляет более 24 часов, следует также показать, что функция кожного барьера и целостность кожи адекватно сохраняются;
- в случае использования слоев покрытия следует исследовать эффект окклюзии.

4 Разработка и валидация метода

Необходимо предоставить краткую информацию о разработке и оптимизации метода. Самой подходящей рецепторной средой для водорастворимых лекарственных средств является водный буфер. Водно-спиртовая среда или даже любая другая соответствующая среда могут использоваться для лекарственных средств, которые являются малорастворимыми в воде, при условии соответствующего обоснования. Следует выбрать условия испытаний, обеспечивающие наибольшую избирательность. Состав рецепторной фазы не должен влиять на проницаемость лекарственных средств, должен обеспечить условия достаточного разбавления и не должен изменять мембрану.

Метод должен иметь приемлемую избирательность:

- он должен различать партии по критическим параметрам производственного процесса, которые, как известно, оказывают влияние на биодоступность лекарственного средства.
- он должен различать лекарственные средства, имеющие разные концентрации, и измененные составы (например, содержание лекарственного средства, усилитель проницаемости);
- должна быть оценена стабильность метода.

Аналитические методы определения содержания АФС в рецепторной жидкости и определения баланса масс должны быть предоставлены и валидированы в соответствии с ТКП 432. Референтные стандартные образцы, используемые при валидации и анализе исследуемого образца, должны быть получены из подлинного и прослеживаемого источника.

Валидация метода также должна учитывать вариабельность метода и установленный коэффициент вариации. Для искусственных мембран коэффициент вариации должен быть меньше 10 %, для кожи человека может быть принят коэффициент вариации более 10 %.

5 Анализ данных

Следует документировать данные всех диффузионных ячеек, а также должны быть проанализированы достоверность, вариабельность и воспроизводимость результатов. Результаты должны быть проанализированы в отношении дисперсии (отклонения).

Отклонения могут быть исключены из статистического анализа, если это удовлетворительно объяснено и обосновано.

Должен быть представлен график накопленного количества лекарственного средства, поглощенного на единицу площади ($\text{масса}/\text{см}^2$), как функция времени. Наклон кривой представляет собой скорость поглощения (потока) лекарственного средства.

Профиль поглощения должен быть представлен вместе с табличными данными и статистическим анализом. Скорость поглощения (поток) должна быть рассчитана для каждой диффузионной ячейки, а также указан средний поток, вместе с соответствующим стандартным отклонением, коэффициентом вариации.

Должны быть представлены обсуждение, интерпретация и выводы результатов эксперимента, сопровождаемые, при необходимости, соответствующим научным обоснованием.

Для сравнения лекарственных средств должны сравниваться статистически соответствующие параметры проницаемости, например, потока. Должен определяться 90 % -ный доверительный интервал для соотношения двух лекарственных средств и результаты должны находиться в пределах от 0,8 до 1,25 для подтверждения требования эквивалентности, если не обосновано другое. Метод должен основываться на нулевой гипотезе отсутствия эквивалентности.

6 Отчет о системе качества и исследования

Необходимо обеспечить, чтобы выполняющая исследования лаборатория была квалифицирована для проведения исследований и чтобы функционировала эффективная система качества.

Это должно включать:

- подтверждение соответствия надлежащей системе качества, например, надлежащей производственной практике;
- техническая способность лаборатории и валидация используемого метода должны быть аккредитованы с регулярными интервалами, по меньшей мере, два раза в год, с использованием эталонных соединений, таких как кофеин или бензойная кислота. Необходимо представить недавние результаты такой аккредитации;
- лаборатория должна быть подвергнута внешнему аудиту, например, заявителем о регистрации или соответствующим органом аккредитации;
- аудит сертификатов, если они доступны.

Библиография

- [1] Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2 издание, том 1
Общие методы контроля качества лекарственных средств. Молодечно, 2012
- [2] CHMP/QWP/396951/06 Annex III
Committee for Human Medicinal Products
(CHMP)
23 October 2014
(Комитет по лекарственным средствам для человека, 23 октября 2014)
- Note for Guidance «Excipients in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal products»
(Примечание к руководству «Вспомогательные вещества в регистрационном досье на лекарственное средство»
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [3] EMA/CHMP/ICH/82260/2006
Committee for Human Medicinal Products
(CHMP)
6 December 2016
(Комитет по лекарственным средствам для человека, 6 декабря 2016)
- ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual solvents. Step 5
(Руководство Q3C Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека по примесям: руководство по остаточным растворителям. Этап 5)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [4] CPMP/ICH/2738/99
Committee for Proprietary Medicinal Products
(CPMP)
June 2006
(Комитет по патентованным лекарственным средствам, июнь 2006)
- ICH Topic Q3B (R2) Impurities in new drug products. Step 5
(Тема Q3B (R2) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека по примесям в новых лекарственных препаратах. Этап 5)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [5] EMA/CHMP/ICH/167068/2004
Committee for Human Medicinal Products
(CHMP)
22 June 2017
(Комитет по лекарственным средствам для человека, 22 июня 2017)
- ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development.
Step 5
(Руководство Q8 (R2) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека по фармацевтической разработке. Этап 5)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [6] EMA/CHMP/ICH/24235/2006
Committee for Human Medicinal Products
(CHMP)
September 2015
(Комитет по лекарственным средствам для человека, сентябрь 2015)
- ICH guideline Q9 on quality risk management. Step 5
(Руководство Q9 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека по управлению рисками для качества. Этап 5)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ

- [7] EMA/CHMP/ICH/214732/2007
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)
September 2015
(Комитет по лекарственным средствам для человека, сентябрь 2015)
- ЛОТИОС»*
Перевод с английского языка (en)
ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. Step 5
(Руководство Q10 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека по системе фармацевтического качества. Этап 5)
Неофициальный перевод
Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
- [8] EMA/CHMP/EWP/280/96 Corr1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
20 November 2014
(Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения, 20 ноября 2014)
- Перевод с английского языка (en)*
Guideline on pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms
(Руководство по фармакокинетической и клинической оценке лекарственных форм с модифицированным высвобождением)
Неофициальный перевод
Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н., профессор	Гапанович В.Н.
Научный руководитель работы, заведующий отделом технологии лекарственных средств Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.	Белявский К.М.
Заведующий сектором стандартизации и регистрации отдела технологии лекарственных средств Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Мицицкий Д.Р.
Старший научный сотрудник отдела технологии лекарственных средств Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Карпович Н.В.
Старший научный сотрудник отдела технологии лекарственных средств Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Семашко И.В.
Научный сотрудник сектора стандартизации и регистрации отдела технологии лекарственных средств Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Костюк И.Н.
Научный сотрудник отдела технологии лекарственных средств Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Худобченко Л.Г.