

Ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың және назальды дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулық туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 7 қыркүйектегі № 17 ұсынымы.

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы 2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына және 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 3-тармағына сәйкес және ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың және назальды дәрілік препараттардың сапасына қойылатын талаптарға Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің бірыңғай тәсілдемелерін әзірлеу мақсатында,

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерге осы Ұсыным Еуразиялық экономикалық одақтың ресми сайтында жарияланған күннен бастап 6 ай өткеннен кейін дәрілік нысандарды әзірлеу бойынша ғылыми зерттеулер жүргізу, ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың және назальды дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасын қалыптастыру, тиісті құжаттарға сараптама жүргізу кезінде, сондай-ақ көрсетілген препараттарды тіркеу және олардың тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізу кезінде қосымшаға сәйкес Ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың және назальды дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулықты қолдануды ұсынады.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2018 жылғы 7 қыркүйектегі
№ 17 ұсынымына
ҚОСЫМША

Ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың және назальды дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Осы Нұсқаулық ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың және назальды дәрілік препараттардың (бұдан әрі – дәрілік препараттар) сапасына және қауіпсіздігіне қолданылатын, дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамаларына қосу қажет болатын жалпы тәсілдемелерді айқындайды.

2. Осы Нұсқаулық дәрілік препараттарды Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі тиісінше – Одақ, мүше мемлекеттер) аумақтарында тіркеу туралы өтініш беретін заңды тұлғалардың:

- а) дәрілік нысандарды әзірлеу бойынша ғылыми зерттеулер жүргізу кезінде;
- б) тиісті құжаттарға сараптама жүргізу кезінде;
- в) дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамаларын қалыптастыру кезінде қолдануы мақсатында әзірленген.

3. Осы Нұсқаулық жергілікті немесе жүйелік әрекетті қамтамасыз ету мақсатында әсер етуші заттарды өкпеге немесе мұрынның шырышты қабықшасына жеткізу үшін медицинада пайдаланануға арналған дәрілік препараттарға қолданылады. Осы Нұсқаулықта баяндалған қағидаттарды клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын дәрілік препараттар үшін де ескеру қажет. Клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын дәрілік препараттың барлық серияларына барлық сынақтарды жүргізу талап етілмейді. Дей тұрғанмен, мүше мемлекеттердің аумақтарында айналысқа шығарылатын дәрілік препаратты сыныптау мақсатында белсенді фармацевтикалық субстанциялардың (әсер етуші заттардың) және клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын дәрілік препарат серияларының егжей-тегжейлі сипаттамасы қажет.

4. Осы Нұсқаулықта дәрілік препараттар сапасының бейіндік аспектілеріне қатысты мәселелер, сондай-ақ олардың қауіпсіздігін зерделеу қажеттігі (мысалы, қосалқы заттар мен шайылмалы заттарға қатысты) қарастырылады. Дәрілік препараттар сапасының жалпы аспектілеріне (мысалы, қоспалар, өндіріс процесінің валидациясы, тұрақтылыққа сынау, өзіндік ерекшеліктер), сондай-ақ дәрілік препараттардың қауіпсіздігі мен тиімділігіне қатысты мәселелер бұл Нұсқаулықта қарастырылмайды.

Осы Нұсқаулықта фармацевтикалық әзірлеу бойынша зерттеулердің дизайнына (мысалы, қысыммен толтыру жөніндегі сынақтар) және негізінен дәрілік препараттарға қатысты пайдаланылатын (мысалы, каскадтық импактордың көмегімен талдау) талдамалық әдістемелерге қатысты ұсынымдар қамтылмайды. Тиісті ақпарат Одақтың Фармакопоясында, мүше мемлекеттердің фармакопояларында, Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2015 жылғы 22 қыркүйектегі № 119 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің фармакопоясын үйлестіру тұжырымдамасының VI бөлімінде көзделген негізгі фармакопояларда және халықаралық стандарттарда қамтылады.

5. Осы Нұсқаулықты іске асыру кезінде Одақтың Фармакопоясында келтірілген, ал ол болмаған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопояларындағы критерийлерді ескеру қажет.

6. Дәрілік препараттар үшін дәрілік нысандардың және жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғылардың әртүрлілігі тән болғандықтан, сынақтар өткізу әдіснамасына негізделген өзгерістер енгізуге жол беріледі.

7. Осы Нұсқаулықтың мақсаты дәрілік препараттарды (оның ішінде жаңғыртылғандарын) тіркеу кезінде олардың сапасына қатысты мәселелерді қарау болып табылады. Тіркелген дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамаларына өзгерістер енгізу туралы шешім қабылданған жағдайда осы Нұсқаулықта көзделген нұсқауларды ескеру қажет.

8. Осы Нұсқаулық синтетикалық және жартылай синтетикалық түрдегі белсенді фармацевтикалық субстанцияларды қамтитын дәрілік препараттарға қатысты қолданылады. Бұл ретте осы Нұсқаулықта көзделген жалпы қағидаттарды басқа дәрілік препараттарға да қатысты ескеру қажет.

9. Осы Нұсқаулықта әсер етуші заттарды өкпеге жеткізуге арналған мынадай дәрілік препараттар қарастырылады:

ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдер;

ингаляцияға арналып мөлшерленген ұнтақтар;

ингаляцияға арналған сұйықтықтар және ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдік емес дәрілік препараттар;

мөлшерленген назальды аэрозольдер;

мөлшерленген назальды спреилер;

спреилер;

назальды ұнтақтар және назальды тамшылар.

Ингаляциялық сұйық анестетиктер, сондай-ақ назальды жақпа майлар, кремдер және гельдер осы Нұсқаулықтың қолданылу саласына кірмейді.

II. Анықтамалар

10. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін төмендегілерді білдіретін мынадай ұғымдар пайдаланылады:

"активация" (activation) – жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыны босатуға дайындау;

"аэрозоль" (pressurised) – ерітіндіні, эмульсияны немесе әсер етуші заттардың суспензиясын білдіретін, герметикалық қаптамада пропелленттің қысымында болатын (аэрозольді баллон), мөлшері енгізу жолына сәйкес келетін газдағы қатты немесе сұйық бөлшектердің дисперсиясы түріндегі әсер етуші затты босатуды қамтамасыз ететін жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғымен жабдықталған дәрілік нысан;

"ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдер", аэрозольдік мөлшерлегіш ингалятор" (pressurised metered dose inhaler) – ингаляциялық қолдануға арналған және бір (немесе одан да көп) босату үшін бір мәрте қолдануға арналған дозаны жеткізетін аэрозоль;

"мөлшерленген назальды аэрозоль" (pressurised metered dose nasal spray) – бір (немесе одан да көп) босату үшін бір мәрте қолдануға арналған дозаны жеткізетін, назальдық қолдануға арналған аэрозоль;

"шайылмалы заттар" (leachables) – қаптау (тығындау) жүйесінен бөлінуі және сақтау мен қолданудың әдеттегі жағдайлары кезінде дәрілік нысанға қосылуы мүмкін қосылыстар;

"босату" (actuation) – жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыны іске қосу;

"геометриялық стандарттық ауытқу" (geometric standard deviation (GSD)) – кесудің мәлімделген диаметрінен кем массаның жинақталған үлесі шамасының кесу диаметрінің шамасына тәуелді графикті талдау жолымен алынатын және мынадай: $GSD = D_{84,13\%} / D_{15,87\%}$ формуламен есептелген мән;

"доза" (dose) – босатулар санына қарамастан 1 қабылдау үшін қабылдануға тиіс әрекеттегі заттың дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген мөлшері;

"жеткізілетін доза" (delivered dose) – пациент іс жүзінде алатын әсер етуші заттың мөлшері (ингалятордың құрамдас бөліктерінде шөгіп қалатын әсер етуші заттың мөлшерін есептемегенде);

"ингаляцияға арналған сұйықтық" (product for nebulization) – небулайзердің көмегімен пайдалануға арналған сұйық дәрілік нысандағы ингаляцияға арналған препарат;

"мөлшерлеу интервалы" (dosing interval) – дәрілік препаратты енгізу аралығындағы уақыттың дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген аралығы;

"масс-медиандық аэродинамикалық диаметр" (mass median aerodynamic diameter (MMAD)) – тұнудың қарастырылып отырған бөлшек сияқты түпкі жылдамдығын иеленетін және кесудің мәлімделген диаметрінің 50,00 пайызды құрауы шартымен кесудің мәлімделген диаметрінен кем массаның жинақталған үлесі шамасының кесу диаметрінің шамасына тәуелді график бойынша айқындалатын дара тығыздықтың шартты ауқымының диаметрі;

"жеткізілетін ең аз доза" (minimum delivered dose) – дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген, организмге жеткізілетін доза шамасындағы ұсынылатын ең аз доза;

"назальды препарат" (nasal product) – жеткізілетін нысаналы жері мұрын және (немесе) жұтқыншақ аймағы болып табылатын, бұл ретте көрсетілетін фармакологиялық әсері жергілікті де, жүйелі де болуы мүмкін дәрілік препарат (егер қолданылса, жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыны қоса алғанда);

"ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдік емес препарат", "аэрозольдік емес мөлшерлегіш ингалятор" (non-pressurised metered dose inhaler) – су ерітіндісін, суспензияны немесе эмульсияны білдіретін, жеткізуге (тозаңдатуға) арналған портативтік құрылғының көмегімен бір (немесе одан да көп) босату үшін бір мәрте қолдануға арналған дозаны жеткізетін ингаляцияға арналған препарат;

"небулайзер" (nebulizer) – тозаңдатуға арналған әсер етуші сұйық заттың, әдетте, электр энергиясының көмегімен газ жағдайындағы дисперсияға айналуын қамтамасыз

ететін ингалятор. Небулайзер дәрілік препаратты өкпеге жеткізу үшін қолайлы мөлшердің дисперсиялық бөлшектерінің түзілуін қамтамасыз етуге тиіс.

"өлшенген доза" (metered dose) – жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғының мөлшерлеуіш камерасындағы әсер етуші заттың мөлшері;

"ингаляцияға арналып мөлшерленген ұнтақ", "ингаляцияға арналып алдын ала мөлшерленген ұнтақ", "алдын ала мөлшерленген ұнтақты ингалятор" (dry powder inhaler, pre-metered) – мөлшерлеуіш құрылғымен жабдықталған және әдетте, капсулаға немесе блистерлі қаптамаға салынған, құрамында ұнтақ түріндегі әсер етуші заттың алдын ала өлшенген мөлшері бар дәрілік препарат;

"мөлшерлеуіш құрылғысы бар, ингаляцияға арналып мөлшерленген ұнтақ", "мөлшерлеуіш құрылғысы бар ұнтақты ингалятор" (dry powder inhaler, device-metered) – жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғының көмегімен жекелеген босатуларға мөлшерленетін ұнтақты резервуары бар дәрілік препарат;

"ингаляцияға арналған препарат" (inhalation product) – жергілікті немесе жүйелік әсер алу мақсатында газ жағдайындағы қатты немесе сұйық бу немесе дисперсиялар түріндегі әсер етуші заттарды өкпеге енгізуге арналған қатты немесе сұйық дәрілік нысандағы дәрілік препарат;

"қысыммен толтыру" (pumping) – қаптау (тығындау) жүйесіне кіретін жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыны жүйелі түрде босатулар арқылы дәрілік препаратпен толтыру процесі;

"респирабельдік фракция", "ұсақ дисперсиялы бөлшектер массасы" (fine particle mass) – ингаляциялау кезінде өкпеге өтуі мүмкін әсер етуші заттың мөлшері (диаметрі шамамен 1-ден 5 мкм дейін болатын бөлшектер);

"қаптау (тығындау) жүйесі" (container closure system) – ішінде дәрілік нысан болатын және оны қорғайтын, сондай-ақ жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғы ретінде пайдаланылуы мүмкін қаптау және тығындау компоненттерінің жиынтығы;

"спейсер" – ингаляцияға арналып босатылған препарат үшін аралық резервуарды білдіретін ингаляцияға арналған қосалқы құрылғы;

"спрей" (spray) – құрамында пропеллент болмайтын және ішіндегісін босату сорғы тұрпатындағы механикалық тозаңдатқыштың көмегімен пайда болатын ауаны қысу есебінен немесе полимерлік қаптаманы сығу арқылы жүретін, аэрозольмен салыстырғанда неғұрлым қарапайым дисперсиялық жүйе;

"мөлшерленген назальды спрей" (non-pressurised metered dose nasal spray) – су ерітіндісін, суспензияны немесе эмульсияны білдіретін, бір (немесе одан да көп) босату үшін бір мәрте қолдануға арналған дозаны жеткізетін назальдық қолдануға арналған спрей;

"терапевтік индекс" (therapeutic index) – тест-жүйенің уыттылығын тудыратын дозаның осы тест-жүйеде қажетті терапевтік әсерге қол жеткізу үшін қажетті дозаға қатынасы;

"жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғы" (delivery device) – әсер етуші затты тыныс алу жолдарына (ингаляцияға арналған препарат) немесе мұрын және (немесе) жұтқыншақ қуысына жеткізуді қамтамасыз ететін қаптау (тығындау) жүйесі компоненттерінің жиынтығы;

"нысаналы жеткізілетін доза" (target delivered dose) – бір немесе бірнеше босату арқылы жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыдан босатылуға тиіс әсер етуші заттың бір мәрте қолдануға арналған дозаға баламалы мөлшері;

"нысаналы жеткізілетін мөлшер" (target delivery amount) – бір босату арқылы жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыдан босатылуға тиіс (іске қосу механизмінен тыс немесе құрылғыдан тыс) әсер етуші заттың мөлшері;

"бөлініп шығатын заттар" (extractables) – стрессті жағдайларда қаптау (тығындау) жүйесінен бөлініп шығатын қосылыстар.

III. Белсенді фармацевтикалық субстанцияның өзіндік ерекшеліктері

11. Құрамында белсенді фармацевтикалық субстанциясы бар, ерітінді немесе сұйықтық болып табылмайтын дәрілік препараттар үшін дәрілік препарат жасаудың кез келген кезеңінде, сондай-ақ оны сақтау немесе қолдану кезінде белсенді фармацевтикалық субстанцияның өзіндік ерекшелігіне, бөлшектердің мөлшеріне сынақ жүргізу және жол берілетін нормаларды көрсету қажет. Бөлшектерді мөлшерлері бойынша бөлу диапазонында бірнеше нүктеде белгіленген қолайлылық критерийлерімен бөлшектердің мөлшерін айқындаудың валидацияланған әдістемесін (мысалы, лазерлік дифракция әдісі) пайдалану қажет.

12. Жол берілетін нормалар берілген мөлшерлер диапазонындағы бөлшектердің жалпы санынан бөлшектердің пайызбен алғандағы мөлшер бойынша тұрақты бөлінуін қамтамасыз етуге тиіс. Бөлшектер мөлшерлерінің медианалық, жоғарғы және (немесе) төменгі шектерін айқындау қажет. Жол берілетін нормаларды *in vivo* дәрілік препараттың қолайлы функционалдық сипаттамаларды көрсеткен сериялары үшін, сондай-ақ коммерциялық сериялары үшін бөлшектерді мөлшері бойынша бөлуді ескере отырып, өзгерістердің іс жүзіндегі диапазонын негізге алып белгілеу қажет. Сондай-ақ өндіріс процесінің мүмкіндіктерін және ұсынылатын жол берілетін нормалардың лайықты сыныпталуы шартымен тұрақтылық туралы деректерді де ескеру қажет.

13. Егер өтініш беруші осы субстанцияның әртүрлі өндірушілерінен алынатын белсенді фармацевтикалық субстанцияны пайдаланса, эквиваленттілікті растау оның физикалық сипаттамаларын анықтауды және субстанцияның әрбір түрі үшін *in vitro* функционалдық сипаттамаларына сынақтар жүргізуді қамтуға тиіс.

IV. Дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу

14. Кейіннен дәрілік препараттың қолайлы функционалдық сипаттамаларын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін осы дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулер:

- а) оңтайлы дәрілік нысанды айқындау;
- б) өндірістік процестің оңтайлы параметрлерін айқындау;
- в) қаптаудың (тығындаудың) оңтайлы жүйесін таңдау;
- г) жол берілетін микробиологиялық параметрлерді белгілеу;

д) дәрілік препараттың фармакологиялық қасиеттері туралы ақпарат алу мақсатында жүргізіледі.

15. Әдетте, фармацевтикалық әзірлеу бірнеше серияларда жүргізіледі және сондықтан нәтижелердің серияралық түрленгіштігі ескеріледі. Бір мөлшерлеу және қаптаудың (тығындаудың) бір жүйесі болған жағдайда сынақты 2 серияда жүргізу жеткілікті болады. Жеткізуге арналған құралдар қызметін де атқаратын қаптау (тығындау) жүйесінде қапталған дәрілік препараттар үшін қаптаудың (тығындаудың) бірнеше сериясын жүргізу қажет. Бірнеше мөлшерлеу немесе қаптама сыйымдылығының бірнеше нұсқасы болған жағдайда, сыналатын қажетті үлгілердің санын азайту мақсатында ақырғы нұсқаларды (брекетинг) және матрицалық жоспарлауды пайдалануға жол беріледі. Негіздеме ұсыну қажет.

16. Ұсынылған өзіндік ерекшеліктерді негіздеу үшін немесе әдетте бірсарынды сынақтарға ұшырамайтын (мысалы, қысыммен толтыру жөніндегі сынақ) функционалдық сипаттамалардың жеткілікті зерделенгендігіне көз жеткізу үшін жеткілікті ақпарат ұсыну қажет. Клиникалық зерттеулерде пайдаланылған барлық серияларды сынау міндетті емес, алайда дәрілік препараттың өзіндік ерекшеліктерін негіздеу мақсатында негізгі клиникалық зерттеулерде пайдаланылған шешуші серияларды жеткілікті дәрежеде сипаттау қажет.

17. Егер сипатталған сынақтар белгілі бір себептер бойынша жүргізілмесе немесе параметр басқа тәсілдермен анықталса, негіздеме ұсыну қажет.

1. Ингаляцияға арналған дәрілік препараттар

18. Ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың (бұдан әрі – ингаляцияға арналған препараттар) сипаттамаларын анықтау үшін, әдетте 1-кестеде көрсетілген зерттеулер жүргізіледі.

1-кесте

Ингаляцияға арналған дәрілік препараттарды фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулер

Фармацевтикалық әзірлеу	Ингаляцияға арналып	Ингаляцияға арналған ұнтақтар	Ингаляцияға арналған сұйықтықтар	Ингаляцияға арналып мөлшерленге

жөніндегі зерттеулер	мөлшерленген аэрозольдер	мөлшерлеуіш құрылғымен	алдын ала мөлшерленген	бір дозалы	көп дозалы	н аэрозольдік емес препараттар
Физикалық сипаттамаларын белгілеу	да ¹	да	да	да ¹	да ¹	да ¹
Ең аз толтыру көлемін негіздеу	да	да	да	да	да	да
Бөлініп алынатын заттар және шайылмалы заттар	да	нет	нет	да	да	да
Жеткізілетін дозаның біртектілігі және контейнерді пайдалану кезеңіндегі иреспирабельдік фракция	да	да	да	нет	нет	да
Жеткізілетін дозаның біртектілігі және ағындар жылдамдығы диапазонындағы иреспирабельдік фракция	нет	да	да	нет	нет	нет
Спейсерді пайдалану кезіндегі иреспирабельдік фракция	да	нет	нет	нет	нет	нет
Бір дозадағы иреспирабельдік фракция	да	да	да	нет	нет	да
Бөлшектерді (тамшыларды) мөлшері бойынша бөлу	да	да	да	да	да	да
Іске қосу механизмінде (мүштікте) және басқа да	иә	иә	иә	жоқ		иә

құрамдас бөліктерінде тұну					жоқ	
Әсер етуші затты жеткізу жылдамдығы және жеткізілетін жалпы мөлшер	жоқ	жоқ	жоқ	иә	иә	жоқ
Бастапқы және қайталама қысыммен толтыруға қойылатын талаптар	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	иә
Тазартуға қойылатын талаптар	иә	иә	иә	жоқ	жоқ	иә
Төмен температура кезіндегі функционалды қ сипаттамалары	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ
Температуралық циклділікке байланысты функционалды қ сипаттамалары	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	иә
Қоршаған ылғалдылықтың әсері	иә	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Тұрақтылық (орнықтылық)	иә	иә	иә	жоқ	жоқ	иә
Жеткізуге (тозандатуға) арналған құрылғы әзірлеу	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Консерванттың тиімділігі	жоқ	жоқ	жоқ	иә ²	иә ²	иә ²
Үйлесімділігі	жоқ	жоқ	жоқ	иә	иә	жоқ
Сілкілеуге қойылатын талаптар	иә ¹	жоқ	жоқ	иә ¹	иә ¹	иә ¹

¹ Суспензиялар үшін.

² Құрамында консервант болған жағдайда.

19. Осы Нұсқаулықтың 1-кестесінде көрсетілгендей, ингаляцияға арналған препараттардың әр алуан түрлері әртүрлі зерттеулер жүргізуді талап етеді. Бұл ретте фармацевтикалық әзірлеу шеңберіндегі кез келген зерттеуді ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратқа байланысты (мысалы, белгілі бір ұнтақты ингаляторлар үшін сілкілеуге жүргізілетін сынақтар) ингаляцияға арналған препараттың кез келгеніне қолдануға болады. Жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғының пайдалану сипаттамаларына байланысты ингаляцияға арналған препараттың функционалдық сипаттамалары үшін маңызы бар қосымша сынақтар талап етілуі мүмкін.

20. Жаңғыртылған дәрілік препараттарды фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулер № 1 қосымшаға сай талаптарға сәйкес жүргізіледі.

21. Тұтынушылар мен медицина қызметкерлері үшін ақпарат № 2 қосымшаға сай талаптарға сәйкес көрсетіледі.

22. Ингаляцияға арналған препараттардың тіркеу дерекнамасының модульдеріне қойылатын талаптар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына № 4 қосымшада көзделген талаптарға сәйкес жалпы техникалық құжат (бұдан әрі – ЖТҚ) тармақтарының нөмірлері көрсетіле отырып келтірілген.

Физикалық сипаттамаларды белгілеу (ЖТҚ 3.2.P.2.1.1 және 3.2.P.2.1.2)

23. Әсер етуші заттың және (немесе) қосалқы заттардың ерігіштігі, мөлшері, нысаны, тығыздығы, кедір-бұдырлығы, заряды және кристалдық нысаны сияқты физикалық сипаттамалары ингаляцияға арналған дайын препараттың біртектілігіне және тұрақты функционалдық қасиеттері бар ингаляцияға арналған дайын препарат алуға әсер етуі мүмкін. Әзірлеу жөніндегі сынақтар белсенді фармацевтикалық субстанцияның және ингаляцияға арналған препараттың функционалдығына әсері бойынша маңызы бар қосалқы заттардың физикалық сипаттамаларын анықтауды көздеуге тиіс.

24. Алдын ала өңдеудің (мысалы, микронизацияның) физикалық сипаттамаларға әсерін бағалау қажет (егер қолданылса).

Толтырудың ең аз көлемін (массасын) негіздеу(ЖТҚ 3.2.P.2.2.2)

25. Ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдер үшін және мөлшерлеуіш құрылғысы бар ингаляцияға арналып мөлшерленген ұнтақтар үшін ингаляцияға арналған препаратты жасау процесінде белгіленген жеке контейнердің толтырылатын

ең аз көлемі ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген мөлшерлеуіш құрылғының активациялар санын (тозандану, дозалар мөлшерін) алу үшін жеткілікті екендігін растау қажет. Ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген дозалардың мөлшері ингаляцияға арналған препараттың өзіндік ерекшелігіне сәйкес келуге тиіс, бұл ретте барлық дозаларға қатысты жеткізілетін дозалардың біртектілігі және респирабельдік фракция сияқты көрсеткіштер бойынша талаптарды орындау қажет. Қысыммен толтыру үшін қажетті босатулар мөлшерлеуіш құрылғының активацияларының жалпы мөлшерін (тозандану, дозалар мөлшерін) айқындау кезінде есепке алынбайды.

26. Ингаляцияға арналып алдын ала мөлшерленген ұнтақтар үшін әрбір мөлшерленген бірлік ішіндегісінің массасы бойынша жол берілетін нормаларды жеткізілетін дозалардың біртектілігі және респирабельдік фракция сияқты көрсеткіштерге қатысты негіздеу қажет.

27. Ингаляцияға арналып алдын ала мөлшерленген ұнтақтар үшін әрбір мөлшерленген бірлік ішіндегісінің массасы бойынша жол берілетін нормалар жеткізілетін дозалардың біртектілігі және респирабельдік фракция сияқты көрсеткіштерге қатысты уәжді болуға тиіс. Ингаляцияға арналған сұйықтықтар үшін ішіндегілерінің көлемі бойынша жол берілетін шектер осы Нұсқаулықта баяндалған қағидаттар басшылыққа алына отырып белгіленеді.

Бөлініп алынатын заттар және шайылмалы заттар (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

28. Сақтау кезінде дәрілік нысанмен байланысқа түсетін қаптау (тығындау) жүйесінің Одақ Фармакопеясына немесе мүше мемлекеттердің фармакопеяларына енгізілмеген пластик және резеңке компоненттер (мысалы, клапандар) үшін бөлініп алынатын және шайылмалы заттардың профильдерін белгілеу мақсатында сынақ жүргізу қажет. Сынақтар дизайнының сипаттамасын және негіздемесін (мысалы, пайдаланылған еріткіштер, температура, сақтау (жарамдылық) мерзімі) және олардың нәтижелерін ұсыну қажет. Бөлініп алынатын заттардың ингаляцияға арналған препаратты сақтау мерзімінің соңында немесе ол тезірек басталса, теңесу нүктесіне қол жеткізілгеннен кейін дәрілік нысанға түсетін шайылмалы (контейнер бөлетін) заттар да болып табылатындығын немесе болып табылмайтындығын айқындау қажет. Бөлініп алынатын заттардың және шайылмалы заттардың профилін Одақ Фармакопеясына немесе мүше мемлекеттердің фармакопеяларына енгізілген қаптау (тығындау) жүйесінің пластик және резеңке компоненттеріне де қатысты айқындау қажет.

29. Ықтимал шайылмалы заттар болып табылатын қосылыстар үшін сәйкестендіруді жүргізу немесе сәйкестендіруді жүргізудің мүмкін болмайтыны туралы эксперименттік деректер ұсыну, тиісті түрде белгіленген қауіпсіздік шектеріне сәйкес

қауіпсіздікке бағалау жүргізу және дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының 4-модулінде қамтылған деректерге сілтемелерді (Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына №1 қосымша) енгізу қажет.

30. Анықталған қосылыстардың мазмұнына және тұрпатына байланысты шайылмалы заттарға жүргізілетін сынақтарды және осы сынаққа арналған жол берілетін нормаларды (қолайлылық критерийлерін) ингаляцияға арналған препараттың өзіндік ерекшелігіне қосу және бөлініп алынатын заттар мен шайылмалы заттар профильдерінің арасындағы корреляцияны анықтау мүмкіндігін (егер қолданылса) қарастыру қажет. Компоненттердегі және шикізаттағы бөлініп алынатын заттар мен шайылмалы заттардың арасында корреляция болған жағдайда оларды бақылау компоненттердегі және шикізаттағы бөлініп алынатын заттар мен шайылмалы заттарға, сондай-ақ осы сынақтарға арналған жол берілетін нормаларға (қолайлылық критерийлеріне) жүргізілетін сынақтарды өзіндік ерекшелікке енгізумен жүзеге асырылады. Анықталған шайылмалы заттардың түріне және мазмұнына қатысты қауіпсіздік расталған жағдайда шайылмалы заттарды бірсарынды бақылау талап етілмейді.

Контейнерді пайдалану кезеңіндегі респирабельдік фракция және жеткізілетін дозаның біртектілігі (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

31. Контейнерді пайдалану кезеңінде бірінші дозадан бастап (егер ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратқа сәйкес ингаляцияға арналған препарат қысыммен толтыруды талап етсе, дәрілік препараттың қысыммен толтырудан кейінгі бірінші дозасы) ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген соңғы дозаға дейінгі жеткізілетін ең аз дозаның (мысалы, бір немесе одан да көп босатулар) және респирабельдік фракцияның тұрақтылығын растау мақсатында сынақ жүргізу қажет. Контейнерлерді сақтау жөніндегі ұсынымдарды, тазартуға және ең аз мөлшерлеу интервалына қойылатын талаптарды ескере отырып, дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа (қосымша параққа) сәйкес сынау және пайдалану қажет. Әдетте, контейнерді пайдаланудың басында, ортасында және соңында жиынтығында кемінде 10 дозаға сынақ жүргізу қажет.

32. Алынған дозалар жеткізілетін дозаның біртектілігі мен респирабельдік фракциясы бойынша ингаляцияға арналған препараттың өзіндік ерекшелігінің жол берілетін нормаларына сәйкес болуға тиіс. Одақ Фармакопедиясының талаптарына сәйкес келмейтін нәтижелер негізделуге тиіс.

33. Ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген соңғы доза мен контейнердің босауының соңғы дозасының арасындағы дозаларды жеткізілетін дозаның біртектілігіне сынау қажет, респирабельдік фракцияның шамасын айқындау және (егер қолданылса) босау (кему) профилі туралы ақпаратты ұсыну қажет. Әртүрлі 2 серияның арасынан кемінде 3 контейнерді зерделеу қажет. Егер контейнерде

ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген доза мөлшерінен артық доза шығаруды болдырмайтын бұғаттаушы механизм болса, мұндай сынақты жүргізбеуге жол беріледі.

Респирабельдік фракция және пациент жасайтын жылдамдықтарға ұқсас ағындар жылдамдықтарының диапазонындағы жеткізілетін дозаның біртектілігі (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

34. Тұрақты көлем кезінде пациенттердің болжамды популяциясына жететін ағындар жылдамдықтарының диапазонындағы жеткізілетін ең аз доза мен респирабельдік фракцияның тұрақтылығын растау (жеткізу құрылғысы арқылы) мақсатында сынақ жүргізу қажет. Қол жеткізілетін ең төмен (мысалы, 10-шы процентиль), медианалық және ең жоғары (мысалы, 90-шы процентиль) жылдамдықты зерттеу қажет. Ағындар жылдамдықтарының диапазонын клиникалық зерттеулер нәтижелеріне және жеткізуге арналған бір құрылғы туралы жарияланған деректерге қатысы бойынша негіздеу қажет.

35. Осындай сынақтың нәтижелеріне байланысты (мысалы, егер ағынның ең төмен жылдамдығы қолайлы дозаны бермесе) медицина қызметкерлеріне ағын жылдамдығының ингаляцияға арналған препараттың функционалдық сипаттамаларына әсері туралы ақпарат ұсыну туралы мәселені қарастыру қажет.

Спейсерді немесе кідірткіш камераны пайдалану кезіндегі респирабельдік фракция (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

36. Спейсердің немесе кідірткіш камераның көмегімен енгізілуі мүмкін ингаляцияға арналған препараттар үшін оларды пайдаланудың респирабельдік фракцияның шамасына әсерін айқындау мақсатында зерттеу жүргізу қажет. Егер спейсерді немесе кідірткіш камераны қолдану жөніндегі нұсқаулықта пайдалану процесінде тазарту режимі көзделсе (мысалы, апта сайынғы тазарту), респирабельдік фракцияның спейсерді немесе кідірткіш камераны тазартуға дейінгі және одан кейінгі шамасын айқындау бойынша сынақ жүргізу қажет. Бір сарынды сынақтар жүргізу кезінде пайдаланылатын респирабельдік фракцияның шамасын айқындау рәсімін пациенттің спейсерді немесе кідірткіш камераны пайдалануын имитациялау үшін түрлендіруге (мысалы, 2 секундтық кідіру, әдеттегі тыныс алу) жол беріледі. Респирабельдік фракцияның шамасындағы әрбір айырмашылықты спейсерге немесе кідірткіш камераға қатысты алынған барлық клиникалық деректерді пайдалана отырып, оның клиникалық маңыздылығы тұрғысынан бағалау қажет.

Бір дозадағы респирабельдік фракция (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

37. Ұсынылатын ең аз дозаны пайдалана отырып, бір сарынды негізде респирабельдік фракцияның шамасын айқындау қажет (техникалық мүмкіндік бар

болған жағдайда). Егер ингаляцияға арналған препараттың өзіндік ерекшелігіне енгізілген респирабельдік фракцияға жүргізілген сынақта ұсынылатын ең аз дозадан асатын сынама көлемі пайдаланылса, сынаманың бір сарынды пайдаланылатын көлемінің ұсынылатын ең аз дозаны пайдалана отырып алынатын дозаға баламалы нәтижелер беретіндігін растайтын зерттеу жүргізу қажет. Осы сынақтың жүргізілмегенінің (мысалы, ингаляцияға арналған төмен дозалы препараттарға қатысты) және эквивалентті емес нәтижелердің алынғанының негіздемесін ұсыну қажет.

38. Сынаманың азайтылған көлемін есептеу үшін ғана тиісті түрде түрлендірілген ингаляцияға арналған препараттың өзіндік ерекшелігінде көрсетілген айқындау әдісін пайдалана отырып, бір дозаның респирабельдік фракциясының шамасын айқындау қажет. Талдаудың алдында каскадтарды біріктіруді жүргізуге жол беріледі. Біріктірілетін каскадтарды таңдауды негіздеу қажет. Егер таңдау әдісінің сезімталдығының салдарынан осындай зерттеу жүргізу орындалмайтын болса, оның жүргізілмеуінің негіздемесін ұсыну қажет.

39. Алынған нәтижелерді нақ сол сериялар үшін түрлендірілмеген әдіске сәйкес алынған респирабельдік фракцияны айқындау нәтижелерімен салыстыру қажет. Барлық айырмашылықтарды олардың маңыздылығы тұрғысынан бағалаған жөн.

Бөлшектерді (тамшыларды) мөлшері бойынша бөлу (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

40. In vivo зерттеулерінде (тіректік және (немесе) салыстырмалы клиникалық зерттеулерде) пайдаланылған препараттың толық профилін бағалау үшін осы зерттеулерде пайдаланылған сериялар үшін, сондай-ақ коммерциялық процесті көрсететін сериялар үшін жекелеген каскадтардағы бөлшектерді мөлшері бойынша бөлу туралы ақпарат ұсыну қажет.

41. Каскадтық импакторды немесе импинджерді пайдалана отырып әрбір каскадтағы әсер етуші заттың массасын және осы каскадтан кем бөлшектердің кумулятивтік массасын айқындау қажет. Бұл ретте жеткізілетін дозаның немесе өзге де туынды параметрдің үлесін айқындау ұсынылмайды, өйткені ол жеткізілетін дозаның вариациясын бүркемелеуі мүмкін. Әдетте, кесу диаметрі бөлшектерді кесудің әрбір мәлімделген диаметрлерінен кем болатын бөлшектердің (тамшылардың) жинақтаушы үлесіне байланысты диаграмма ұсыну қажет. Осының негізінде масс-медиандық аэродинамикалық диаметрді және геометриялық стандарттық ауытқуды айқындауға болады (егер қолданылса) (бір модальды логнормалдық бөлу жағдайында). Сондай-ақ материалдық балансқа түзетуді де ескеру қажет.

42. Егер бірнеше мөлшерлеме ұсынылса, респирабельдік фракцияның және бөлшектердің (мысалы, импактордың шүмегіне тұнатын массаның) мөлшеріне байланысты көрсеткіштердің басқа да диапазондарының теңбе-теңдегін көздеу қажет.

43. Ингаляцияға арналған ерітінділердің тамшыларын мөлшері бойынша бөлуді басқа әдістердің (мысалы, лазерлік дифракция) көмегімен сынауға жол беріледі.

Ингалятордың іске қосу механизміндегі (мүштігіндегі) және басқа да бөліктеріндегі шөгуді (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

44. Ингалятордың іске қосу механизмінде және мүштігінде, сондай-ақ (қажет болған жағдайда) басқа да бөліктерінде (егер қолданылса) шөгетін әсер етуші заттың мөлшерін айқындау, оның ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген клапаннан тыс (жеткізуге арналған құрылғыдан тыс) әсер етуші заттың мөлшерін айқындау үшін пайдаланылған түзетуші факторға сәйкестігін растау қажет.

Әсер етуші заттың жеткізілетін жалпы мөлшері және әсер етуші затты жеткізу жылдамдығы (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

45. In vivo зерттеулерінде (тіректік және (немесе) салыстырмалы клиникалық зерттеулерде) пайдаланылған ингаляцияға арналған препаратты жеткізудің толық профилін бағалау үшін әсер етуші заттың жалпы жеткізілетін мөлшерінің (яғни пациентке жеткізілетін жалпы дозаның) нәтижелерін және осы зерттеулерде пайдаланылған сериялар үшін әсер етуші затты жеткізу жылдамдығын ұсыну қажет. Валидацияланған әдісті (мысалы, тыныс алу имитаторы) пайдалану қажет. Аэрозольді in vivo зерттеулерінде көзделген шарттарды сақтай отырып, сол небулайзерлік жүйені (небулайзерлік жүйелерді) пайдалану арқылы алу қажет.

Сілкілеуге қойылатын талаптар (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

46. Қолданардың алдында сілкілеуді талап ететін ингаляцияға арналған препараттарға қатысты (ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратқа сәйкес) тұтынушыға арналған сілкілеу жөніндегі нұсқаулықтардың дұрыстығын растау қажет. Артық сілкілеудің салдарынан көбіктің пайда болуы және дәл емес дозаны босату мүмкіндігін жеткізілетін дозаның біртектілігін айқындау арқылы зерделеу қажет.

Қысыммен бастапқы және қайталама толтыруға қойылатын талаптар (ЖТҚ 3.2.Р.2.4)

47. Қысыммен бастапқы толтыруды зерделеу кезінде ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген босатулар санын негіздеу мақсатында зерттеу жүргізу қажет, оны ингаляцияға арналған препаратты тұтынушы алғаш пайдаланар алдында бос жүргізу қажет (қысыммен толтыруға арнап босату). Орналасуының әсерін айқындау үшін зерттеу басталғанға дейін ингаляцияға арналған препараттың контейнерлерін әртүрлі қалыпта сақтау қажет. Зерттеу жүргізердің алдында ингаляцияға арналған препараттың контейнерлерін сақтау ұзақтығын көрсету және негіздеу қажет.

48. Қысыммен қайталап толтыруды зерделеу кезінде кейінгі дозалардың жеткізілетін дозалардың біртектілігі көрсеткіші бойынша ингаляцияға арналған

препараттың өзіндік ерекшелігінде көрсетілген шекті мәндерге сәйкес келуі үшін қысыммен толтыруға арналған босатулардың қажетті санын айқындаған жөн.

49. Қысыммен толтыру жөніндегі нұсқаулықты медицина қызметкері мен тұтынушыға ұсыну қажет.

Контейнерді қысыммен қайта толтыру (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

50. Ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта келтірілген ұсынымдарға сәйкес қысыммен қайта толыруға дейін қолдану болмағанда (қысыммен бастапқы толтырудан кейін) ингаляцияға арналған препаратты сақтау ұзақтығының негізділігіне, сондай-ақ қысыммен толтыру үшін қайталап босатулардың талап етілетін санына сынақ жүргізу қажет. Орналасуының әсерін айқындау үшін зерттеу басталғанға дейін контейнерлерді әртүрлі қалыпта сақтау қажет. Сондай-ақ контейнерлерді қолданудың әртүрлі кезеңдерінде ингаляцияға арналған препараттарды сынауды да көздеу қажет. Көптеген нүктелерді пайдаланған жөн. Кейінгі дозалардың жеткізілетін дозалардың біртектілігі бойынша ингаляцияға арналған препараттың өзіндік ерекшелігінде көрсетілген шекті мәндерге сәйкес келуі үшін қысыммен толтыруға арналған қайталама босатулардың қажетті санын айқындау қажет. Сақтау кезінде орналасуы жөніндегі ұсынымдарды қоса алғанда, қысыммен қайта толтыру жөніндегі нұсқаулықты медицина қызметкеріне және тұтынушыға ұсыну қажет.

Тазартуға қойылатын талаптар (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

51. Медицина қызметкеріне және тұтынушыға табыс етілетін тазарту бойынша ұсынылатын нұсқаулықтарды (әдіс пен жиілікті қоса алғанда) негіздеу үшін жеткізілетін доза мен респирабельдік фракцияның біртектілігі немесе тамшылардың мөлшері бойынша бөлу туралы деректерді ұсыну қажет. Зерттеуді қысыммен толтыру жөніндегі нұсқаулықтарға, мөлшерлеу интервалдарына және мөлшерлеудің тұрпаттық режиміне сәйкес пациенттердің қолдануы шарттарында жүргізу қажет.

Төмен температура кезіндегі функционалдық сипаттамалар (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

52. Төмен температура кезінде сақтаудың ингаляцияға арналған препараттың функционалдық сипаттамаларына әсерін айқындау мақсатында сынақ жүргізу қажет. Контейнерлерді мұз қату температурасынан төмен (0 °C) температура жағдайында кемінде 3 сағат әр түрлі қалыпта сақтау, содан соң оларға кідіртпей сынақ жүргізу қажет.

53. Кейінгі дозалардың дәрілік препаратқа арналған өзіндік ерекшелікте көрсетілген шекті мәндерге сәйкес келуі үшін жеткізілетін дозалар мен респирабельдік фракцияның біртектілігі бойынша босатулардың қажетті санын айқындаған жөн. Егер ингаляцияға арналған препарат сынаққа шыдамаса (мысалы, қысыммен толтыруға арналған

қайталама босатулардың қажетті саны ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген саннан асып кетсе), контейнерлердің жеткілікті жылытылуы үшін, ингаляцияға арналған препараттың қанағаттанарлық функционалдық сипаттамаларына қол жеткізу үшін қажетті әдіс пен ұзақтықты айқындау мақсатында қосымша сынақ жүргізу қажет.

54. Медицина қызметкеріне және тұтынушыға ингаляцияға арналған препаратты төмен температура кезінде қолдану бойынша ақпарат беру қажет. Егер мұндай сынақ жүргізілмесе, контейнерді жылытудың тәсілі мен ұзақтығы туралы мәліметтер беру қажет. Төмен температураға шыдамайтын ингаляцияға арналған препараттарға баламалы тәсілдемелер толық негіздеуді қажет етеді.

Температуралық циклділік кезіндегі функционалдық сипаттамалар (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

55. Температуралық циклділіктің ингаляцияға арналған препараттың функционалдық сипаттамаларына әсерін айқындау мақсатында сынақ жүргізу қажет. Контейнерлерді ұсынылатын сақтау шарттарын кезектестіре отырып, әртүрлі қалыпта сақтау және мұз қату температурасынан (0 °C) төмен температура жағдайында сақтау қажет.

56. Суспензияларға қатысты ұсынылатын сақтау шарттарын кезектестіре отырып зерттеуді және төмен температураларды ауыстыру жөніндегі зерттеулермен бірге жүргізуге жол берілетін жоғары температура кезінде (мысалы, 40 °C) сақтауды көздеу қажет. Сақтаудың ұзақтығы әрбір сақтау кезінде 24 сағаттан кем болмауға тиіс. Контейнерлерді әрбір жағдай кезінде кемінде 5 рет сақтау қажет.

57. Контейнерлерді көзге көрінетін ақаулар мәніне қарап шығу және оған кему жылдамдығы, массаны жоғалту, жеткізілетін дозалардың біртектілігі, респирабельдік фракция, туыстас заттар және ылғал мөлшері сияқты көрсеткіштерге сынақтар жүргізу қажет. Бастапқы нәтижелерден барлық ауытқуларды олардың маңыздылығы тұрғысынан бағалау қажет.

Қоршаған орта ылғалдылығының әсері (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

58. Ингаляцияға арналған препаратты әзірлеу процесінде қоршаған ортаның ылғалдылығының ингаляцияға арналған препараттың функционалдық сипаттамаларына әсерін айқындау қажет. Капсулаларға бекітіліп, алдын ала мөлшерленген препараттарға қатысты қоршаған орта ылғалдылығының әртүрлі жағдайларына капсулалардың омырылғыштығын жеке зерделеу қажет.

Тұрақтылық (орнықтылық) (ЖТҚ 3.2.P.2.4)

59. Ингаляцияға арналған препараттың пайдалану сипаттамаларын оларды пациенттердің қолдануын имитациялайтын жағдайларда зерделеу қажет. Оларға

жеткізуге арналған құрылғыны ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта белгіленген жиілікпен активациялау жатады.

60. Тұрақтылықты айқындау кезінде жеткізуге арналған құрылғыны қолдану процесінде басқа контейнерге ауыстырудың әсерін зерделеуді және жеткізуге арналған құрылғының құлауын имитациялаудың әсерін зерделеуді көздеу, сондай-ақ бекіту механизмінің (бар болған жағдайда) сенімділігін айқындау қажет.

61. Ұнтақ қоспаларды тасымалдау және қолдану кезінде олардың вибрациялық тұрақтылығын растау қажет. Жеткізілетін дозаның және (немесе) респирабельдік фракцияның елеулі құбылуларын ингаляцияға арналған препараттың қауіпсіздігі және тиімділігі тұрғысынан жан-жақты талдау қажет.

Жеткізуге арналған құрылғыны әзірлеу (ЖТҚ 3.2.P.2.4 и 3.2.R)

62. Жеткізуге арналған құрылғының әзірленуін сипаттау қажет. Әзірлеу процесінде дизайнының барлық өзгерістерінің (мысалы, компоненттер материалының өзгерісінің) және (немесе) жеткізуге арналған құрылғыны жасау процесінің (мысалы, бір камералы құрылғыны көп камералыға дейін ірілету) ингаляцияға арналған препараттың функционалдық сипаттамаларына (мысалы, жеткізілетін дозаға, респирабельдік фракцияға) әсері тұрғысынан талдау қажет. Егер клиникалық зерттеулерде прототип-құрылғылар пайдаланылса, прототиптің (прототиптердің) мүше мемлекеттердің аумақтарында айналысқа шығарылатын ингаляцияға арналған препаратқа баламалылығын растайтын тиісті деректердің ұсынылуы қажет.

63. Мөлшерлеуіш құрылғысы бар ұнтақты ингаляторлар үшін кездейсоқ көп мәрте мөлшерлеуді және кейіннен пациенттің ішке дем тартуын болдырмайтын қауіпсіздік шараларының болуын растау қажет.

64. Тыныс алуды басқаратын (дем тартумен активацияланатын) жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғыларға қатысты пациенттердің нысаналы топтарының жеткізуге арналған құрылғының жұмысына бастама жасауға қабілеттілігін растайтын деректер ұсыну қажет. Оны клиникалық бағдарлама шеңберінде жеткізуге арналған құрылғыны пациенттердің пайдалануын зерделеу барысында бағалауға болады. Жеткізуге арналған құрылғыны әзірлеу бағдарламасы шеңберінде іске қосу механизмінің активациялануын егжей-тегжейлі сипаттау қажет.

65. Мөлшерлеуіш құрылғысы бар әрбір ұнтақты ингалятордың ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта белгіленген босатулардың санына қашан қол жеткізілгендігі туралы пациентке нұсқау беруі үшін есептеуіші немесе өзге де толтыру индикаторы болуға тиіс. Сонымен бірге ингаляцияға арналған басқа да көп дозалы препараттарға да есептеуіштер қосу ұсынылады.

Консерванттың тиімділігі (ЖТҚ 3.2.P.2.5)

66. Құрамында консерванты бар ингалицияға арналған препараттарға қатысты консерванттың тиімділігін растайтын сынақ жүргізу қажет.

Үйлесімділік (ЖТҚ 3.2.Р.2.6)

67. Егер ингалицияға арналған препаратты енгізудің алдында ол сұйылтуға жатса, ингалицияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген ұсынылатын сұйылту диапазонындағы барлық еріткіштермен оның үйлесімділігін растау қажет. Мұндай зерттеулерді соның ішінде ескірген үлгілермен жүргізген жөн, олар сұйытылған препараттың ингалицияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген сақтау (жарамдылық) мерзімін қамтуға тиіс. Егер ингалицияға арналған препарат туралы ақпаратқа сәйкес оны басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдануға жол берілсе, оның негізгі ауруларды емдеуге арналған дәрілік препараттарды және бір мезгілде қабылдауға болатын өзге де дәрілік препараттарды қоса алғанда, осындай дәрілік препараттармен үйлесімділігін растау қажет.

68. Сынақтарды рН, тамшыны мөлшер бойынша бөлу, препараттың жеткізуге (тозандатуға) арналған құрылғыдан шығу жылдамдығы және ингалицияға арналған препараттың жеткізуге (тозандатуға) арналған құрылғыдан жалпы шығуы сияқты көрсеткіштерге жүргізу, тұнбаның пайда болу мүмкіндігін бағалау қажет. Бұл ретте ингалицияға арналған түпнұсқа препараттың ерекшелігін олардың маңыздылығы тұрғысынан бағалау қажет.

2. Назальды препараттар

69. Назальды препараттардың сипаттамаларын белгілеу үшін, әдетте, 2-кестеде көрсетілген сынақтар жүргізіледі. Бұл ретте назальды препараттардың әр алуан түрлері әртүрлі сынақтар жүргізуді талап етеді.

2-кесте

Назальды препараттарды фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулер

Фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулер	Мөлшерленген назальды аэрозольдер	Назальды ұнтақтар (мөлшерлеуіш құрылғысы мен)	Назальды сұйықтықтар				
			бір дозалы тамшылар	көп дозалы тамшылар	бір дозалы спреилер	көп дозалы мөлшерленген спреилер	мөлшерленген спреилер
Физикалық сипаттамаларын белгілеу	да ¹	да	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹
Толтырудың ең аз көлемін (да	да	да	да	да		да

толтыру массасын) негіздеу						да	
Бөлініп алынатын заттар және шайылмалы заттар	иә	жоқ	иә	иә	иә	иә	иә
Контейнерд і пайдалану кезеңінде жеткізілетін дозаның біртектілігі	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ	иә	жоқ
Бөлшектерд і (тамшылард ы) мөлшері бойынша бөлу	иә	иә	жоқ	жоқ	иә	иә	иә
Іске қосу механизмін де (мүштікте) шөгу	иә	иә	жоқ	жоқ	иә	иә	иә
Сілкілеуге қойылатын талаптар	иә ¹	жоқ	иә ¹	иә ¹	иә ¹	иә ¹	иә ¹
Бастапқы және қайталап қысыммен толтыруға қойылатын талаптар	иә	жоқ	жоқ	жоқ	иә	иә	иә
Тазартуға қойылатын талаптар	иә	иә	жоқ	иә	жоқ	иә	иә
Төмен температура кезіндегі функционал дық сипаттамала р	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ
Температур алық циклділік кезіндегі функционал дық	иә	жоқ	жоқ	жоқ	иә		иә

сипаттамала р						иә	
Қоршаған орта ылғалдылығы ның әсері	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ
Тұрақтылық (орнықтылық)	иә	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Жеткізуге арналған құрылғыны әзірлеу	иә	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Консервант тың тиімділігі	жоқ	жоқ	иә ²	иә ²	иә ²	иә ²	иә ²
Қаптаманың ішіндегісінің шығуын айқындау	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	иә

¹ Суспензияларға қатысты.

² Консервант болған жағдайда.

70. Респирабельдік фракцияға жүргізілетін сынақтарды қоспағанда, фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулерді осы Нұсқаулықтың IV бөліміне сәйкес жүргізу қажет.

71. Назальды препараттың бөлшектерді (тамшыларды) мөлшері бойынша бөлуге қатысты толық сипаттамасы ұсынылуға тиіс. Назальды препараттың шөгуі мұрын қуысымен шектелетінін растау (мысалы, бөлшектердің (тамшылардың) көпшілігінің мөлшері 10 микроннан асатынын көрсету) қажет.

V. Дәрілік препаратты жасау

72. Дәрілік препаратты толық сипаттау үшін оның құрамы туралы ақпарат дайын нысандағы әсер етуші заттың концентрациясы, оның номиналдық саны және жеткізілетін нысаналы мөлшері туралы деректерді қамтуға тиіс.

73. Әрбір мөлшерлеу және әрбір қаптау (тығындау) жүйесі үшін (соның ішінде жеткізілетін дозалардың әртүрлі мөлшері бойынша) өлшеп салу және қаптау жөніндегі операцияларды қоса алғанда, дәрілік препаратты жасау процесін сипаттау қажет.

74. Бір сарынды өндіріс барысындағы толтыру процесінің бойында құрамның біртектілігін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты жасау процесін валидациялау және оған номиналдық көлемдердің немесе ішіндегісінің массасы мен тиісті тығындалуының дипапазонына (мысалы, аэрозольдік контейнер шеттерінің,

шашырату құрылғысының мөлшерлері, сондай-ақ аэрозольдердің төгілуіне сынақтар, ұнтақты ингаляторлар блистерлерінің тығындалуы, бұрамалы сорғылардың айналу сәтін өлшеу) бақылауды енгізу қажет.

75. Дәрілік препаратқа да өнімнің әрбір бірлігі үшін босату механизмінің функционалдық сипаттамаларын (мысалы, шығарылатын дозаның массасы) сынау мақсатында ішкі өндірістік бақылау жүргізілуге тиіс (егер қолданылса).

76. Егер аэрозольдер үшін босатуға сынаудың алдында тепе-теңдікке қол жеткізу уақыты көзделсе, оны өзіндік ерекшелікке енгізу және өндіріс процесінің басқа да аспектілерімен бірге негіздеу қажет.

VI. Қосалқы заттар

77. Өзіндік ерекшелікке әдеттегі фармакопоялық талаптардан басқа, пайдаланылатын материалдың сипаттамаларын белгілеуге арналған қосымша сынақтар туралы ақпаратты қосу қажет. Ұнтақты ингаляторларға қатысты осындай сынақтар қосалқы заттардың сипаттамаларын белгілеу жөніндегі сынақтар, сондай-ақ қосалқы заттың (қосалқы заттардың) (мысалы, лактозаның) мөлшерін немесе қосалқы заттар түйіршіктерінің және (немесе) әсер етуші заттың мөлшерін белгілеу жөніндегі қолайлы көп нүктелі сынақтар болып табылады. Осы сынақтар үшін жол берілетін нормаларды *in vivo* (тіректік және (немесе) салыстырмалы клиникалық) зерттеулері үшін дәрілік препарат өндірісінде пайдаланылған серияларды талдау нәтижелеріне сәйкес белгілеу қажет, бұл ретте регламенттелетін нормаларды растау үшін каскадтық импакторды (импинджерді) пайдалана отырып алынған *in vitro* сынақтарының деректерін пайдалануға жол беріледі.

78. Басқа физикалық параметрлерді бақылау үшін өзіндік ерекшелікте әрбір пайдаланылатын материалдың санатын көрсетуге болады. Бақылау жүргізу қиын болатын (алайда дәрілік препараттың функционалдық сипаттамалары үшін маңызды) физикалық қасиеттерді иеленетін қосалқы заттарға қатысты оларды алу көзін бір валидацияланған жеткізушімен шектеу талап етілуі мүмкін. Балама ретінде дәрілік препараттың әртүрлі серияларын пайдалана отырып, әр көзден алынған дайын препараттың *in vitro* сынақтарына сүйене отырып, әртүрлі жеткізушілердің жарамдылығын көрсетуге жол беріледі. Осы шарттарды орындау кезінде бөлшектерді мөлшері бойынша бөлуден (егер қолданылса) басқа қандай да бір параметрлерді өзіндік ерекшелікке енгізу талап етілмейді.

79. Бұдан басқа, пайдаланылатын қосалқы заттардың микробиологиялық жиілігін бақылауды көздеген және қажет болған жағдайда микробиологиялық жиілікке бір сарынды сынақтар жүргізбеудің негіздемесін келтірген орынды.

1. Фармакопоялық қосалқы заттар

80. Дәрілік препараттардың құрамында қолданылатын, жақсы зерделенген қосалқы заттар Одақ Фармакопоясына немесе мүше мемлекеттердің фармакопояларына сәйкес сынақтарға ұшырайды. Пайдаланылатын мөлшердің осы енгізу жолы үшін стандартты болып табылуы шартымен, оларды қосалқы заттың өзінің қауіпсіздігі туралы деректерді ұсынбастан пайдалануға жол беріледі. Дәрілік препараттардың құрамындағы жақсы зерделенген болып табылмайтын кез келген қосалқы зат жаңа енгізу жолының қауіпсіздігін растауды талап етеді және ол мүше мемлекеттің уәкілетті органымен талқылануы мүмкін.

2. Одақ Фармакопоясына (мүше мемлекеттердің фармакопояларына) енгізілмеген қосалқы заттар

81. Сапасы фармакопоялық баптармен регламенттелмеген қосалқы заттар енгізудің ингаляциялық немесе назальдық жолдары кезінде қауіпсіз болуға тиіс. Қауіпсіздік зерттеулерінде пайдаланылған дәрілік препараттың серияларын талдау нәтижелерін негізге ала отырып, өзіндік ерекшелікке енгізілетін сынақтарды және қосылқы заттар үшін, әсіресе тазалыққа қатысты жол берілетін нормаларды іріктеп алу қажет. Өзіндік ерекшелікке қосымша ретінде мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарымен алдын ала келісілуге тиіс қосалқы затты өндіруші туралы ақпарат та талап етілуі мүмкін.

VII. Дәрілік препараттың өзіндік ерекшелігі (өзіндік ерекшеліктері)

82. Осы бөлім дәрілік препаратқа тән өзіндік ерекшелікке енгізілетін сынақтар туралы ақпаратты қамтиды. Нәтижелері өзіндік ерекшелікке енгізілетін дәрілік препараттың стандарттық сынақтары (мысалы, сәйкестендіру (түпнұсқалылығы), туыстас қоспалардың болуына, деградация өнімдеріне сынақ, әсер етуші заттың, рН мөлшерін айқындау) осы бөлімде сипатталмаған, алайда олар туралы ақпаратты да өзіндік ерекшелікке енгізу қажет. Ол үшін Одақтың құқығына кіретін басқа актілерді немесе мүше мемлекеттердің дәрілік заттардың айналысы саласындағы заңнамасын басшылыққа алу қажет.

83. Дәрілік препараттың *in vivo* функционалдық сипаттамаларына өзінің қолайлылығын растаған сериялары вариацияларының іс жүзіндегі диапазондарының, сондай-ақ дәрілік препараттың болжанатын арналуының негізінде қолайлылық критерийлерін (жол берілетін нормаларды) белгілеу қажет.

84. Өндіріс процесі мен тұрақтылықты зерттеу деректерінің де әсер ету мүмкіндігін ескеру қажет. Бұдан басқа, дәрілік препаратты шығару кезінде және оны сақтау (жарамдылық) мерзімінің соңында сипаттау және негіздеу қажет ажыратылатын шекті мәндердің болуы мүмкін. Дәрілік препаратты шығару кезінде және оны сақтау (жарамдылық) мерзімінің соңында өзіндік ерекшеліктер жасау, сынақтар жүргізу, сондай-ақ мерзімдік сынақтар жүргізу кезінде Еуразиялық экономикалық комиссия

Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанцияларды зерттеуге қойылатын талаптарды және Комиссия бекітетін дәрілік препараттың сапасы бойынша нормативтік құжатты жасау жөніндегі нұсқаулықтың талаптарын ескеру қажет.

1. Ингаляцияға арналған препараттар

85. Ингаляцияға арналған препараттардың өзіндік ерекшелігіне енгізілетін сынақтардың тізбесі 3-кестеде келтірілген. Бұл ретте ингаляцияға арналған препараттардың әрбір тұрпаты сынақтардың барлық түрлерін жүргізуді талап ете бермейді.

3-кесте

Ингаляцияға арналған препараттардың өзіндік ерекшелігіне енгізілетін сынақтар

Ингаляцияға арналған препараттардың өзіндік ерекшелігіне енгізілетін сынақтар	Мөлшерленген аэрозольдер	Ұнтақтар		Ингаляцияға арналған сұйықтықтар		Ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдік емес препараттар
		мөлшерлеуіш құрылғысымен	алдын ала мөлшерленген	бір дозалы	көп дозалы	
Сипаттамасы	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Мөлшерлік айқындалуы	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Блғал мөлшері	иә ¹	иә	иә	жоқ	жоқ	иә ¹
Жеткізілетін орташа доза	иә	иә	иә	жоқ	жоқ	иә
Жеткізілетін дозалардың біртектілігі	иә	иә	иә	жоқ	жоқ	иә
Мөлшерленген бірліктердің біртектілігі	жоқ	жоқ	иә	иә	жоқ	жоқ
Респирабельдік фракция	иә	иә	иә	иә ²	иә ²	иә
Төгілу жылдамдығы (саңылаусыздығы)	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ
Микробиологиялық тазалығы	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Стерильдігі	иә ³	иә ³	иә ³	иә ³	иә ³	иә ³

Шайылмалы заттар	иә	жоқ	жоқ	иә	иә	иә
Консервант мөлшері	жоқ	жоқ	жоқ	иә ⁴	иә ⁴	иә ⁴
Контейнерге босатулар саны (дозалар саны)	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ	иә

¹ Егер ылғалдың мөлшері ингаляцияға арналған препараттың сипаттамаларына әсер етпесе, енгізуге жол беріледі.

² Егер өзгеше көрсетілмесе, ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көзделген небулайзерлерге жүргізілетін сынақпен суспензиялар үшін.

³ Егер ингаляцияға арналған препарат стерильді болса.

⁴ Консервант болған жағдайда.

Сипаттамасы

86. Егер қолданылса, дайын нысанның да, сондай-ақ бүкіл жеткізуге арналған құрылғының да (мысалы, іске қосу механизмін қоса алғанда) сипаттамасын ұсыну қажет. Ингаляцияға арналған сұйықтықтардың бастапқы қаптамасын (мысалы, төмен тығыздықтағы полиэтиленнен жасалған мөлдір контейнерді) сипаттау қажет.

Мөлшерлік айқындалуы

87. Ингаляцияға арналған препараттың дозасының, массасының немесе көлемінің бір бірлігіне әсер етуші заттың мөлшерін айқындау қажет. Ингаляцияға арналған бір дозалы препараттар үшін әсер етуші заттың мөлшері 1 дозаға арналған есепте көрсетілуге тиіс. Ингаляцияға арналған препараттарға қатысты Одақ Фармакопөясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларында көрсетілген мөлшерлік айқындаудың жол берілетін стандарттық нормалары қолданылады.

Ылғалдың мөлшері

88. Ылғал мөлшерінің шегін тұрақтылықты зерттеу нәтижелерінің негізінде белгілеу қажет. Егер нәтижелер ингаляцияға арналған препаратты сақтау мерзімі бойында тұрақты болса немесе ылғал мөлшеріндегі қандай да бір өзгерістер кез келген басқа параметрлерге өзгерістер әкелмесе, сынақты өзіндік ерекшеліктен алып тастауға жол беріледі.

Жеткізілетін орташа доза

89. "Дозаға" мөлшерін "босатуға" мөлшеріне өзгерту үшін жеткізілетін дозаның біртектілігіне сынау нәтижелері бойынша қажетті түзетулерімен орташа мәнді есептеу арқылы жеткізілетін бір дозадағы әсер етуші заттың мөлшерін айқындау қажет. Жол берілетін нормалар этикеткада көрсетілген мәндің $\pm 15\%$ -ы.

Жеткізілетін дозалардың біртектілігі

90. Жеткізілетін дозалардың біртектілігіне сынақты Одақ Фармакопөясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларында көзделген әдіске сәйкес, не валидацияланған баламалы әдістемеге сәйкес жүргізу қажет. Жеткізілетін дозалардың біртектілігінің қолданылатын шекті мәндері Одақ Фармакопөясының немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларының талаптарына, не жеткізуге (тозаңдатуға) арналған әрбір құрылғы үшін және жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғылардың арасында жеке-жеке жеткізілетін дозалар біртектілігінің түрленгіштігін айқындау нәтижелері шектерінің шамасы жөніндегі талаптарға сәйкес келуге тиіс.

91. Ерітінділерді білдіретін дайын дәрілік нысандар үшін негіздеме ұсыну кезінде жеткізілетін дозалар мөлшерінің біртектілігінің орнына жеткізілетін дозалар массасының біртектілігін пайдалануға жол беріледі.

Мөлшерленген бірліктердің біртектілігі (мөлшердің біртектілігі)

92. Мөлшердің біртектілігі ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратқа сәйкес контейнерлерден алынған үлгілердің көмегімен айқындалуға тиіс. Одақ Фармакопөясының немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларының талаптарын назарға ала отырып, жол берілетін шекті мәндерді негіздеу қажет.

93. Ерітінділерді білдіретін дайын дәрілік нысандар үшін негіздемелер ұсыну кезінде мөлшердің біртектілігіне жүргізілетін сынақтың орнына жеткізілетін дозалар массасының біртектілігіне сынақ жүргізуге жол беріледі.

Респирабельдік фракция

94. Респирабельдік фракцияның шамасын айқындауды каскадтық импактордың немесе импинджердің негізінде валидацияланған әдісті немесе валидацияланған балама әдісті пайдалана отырып жүргізу қажет. Тұтастай алғанда біріктірілген каскадтар нәтижелерінің жоғарғы және төменгі шектерін диаметрі кемінде 5 мкм болатын бөлшектердің мөлшері бойынша белгілеуге жол беріледі, алайда жеткілікті негіздеме болған жағдайда басқа шектерге де жол беріледі. Дозаның босатылуы пайызын (немесе өзге де туынды параметрді) емес, әсер етуші заттың массасын айқындаған дұрысырақ. Топтық каскадтар немесе масс-медиандық аэродинамикалық диаметр және (немесе) геометриялық стандарттық ауытқу сияқты осындай қосымша критерийлерді, егер респирабельдік фракция терапевтік дозадағы бөлшектерді мөлшер бойынша бөлудің

толық сипаттамасы үшін жеткіліксіз болса, қолданған орынды. Диаметрінде 5 мкм асатын бөлшектер фракциясының маңыздылығы жағдайында ингаляцияға арналған препараттың терапевтік индексі үшін диаметрінде 5 мкм асатын бөлшектерді мөлшері бойынша бөлуді бақылау талап етілуі мүмкін.

95. Шекті мәндерді *in vivo тіректік және (немесе) салыстырмалы клиникалық зерттеулерде пайдаланылған ингаляцияға арналған препараттардың сериялары үшін* респирабельдік фракцияның шамасына сәйкес жеткізілетін және негізгі доза үшін белгілеу қажет.

Төгілу жылдамдығы (саңылаусыздығы)

96. Өзіндік ерекшелікке төгілу жылдамдығына (саңылаусыздығына) сынақты және оның шекті мәндерін енгізу қажет.

Микробиологиялық тазалық

97. Микробиологиялық тазалыққа сынақты Одақ Фармакопөясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларында көзделген әдіске сәйкес жүргізу қажет.

Стерильділік

98. Стерильдікке сынақты Одақ Фармакопөясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларында көзделген әдіске сәйкес жүргізу қажет.

Бөлініп алынатын заттар және шайылмалы заттар

99. Ингаляцияға арналған препаратты фармацевтикалық әзірлеу бойынша бөлініп алынатын заттарға және шайылмалы заттарға зерттеулер нәтижелеріне, әсіресе олардың қауіпсіздігін бағалау нәтижелеріне байланысты сынақтың және бөлініп алынатын заттар мен шайылмалы заттар мөлшерінің және біліктілік нормаларының өзіндік ерекшелігіне енгізу немесе енгізбеу туралы шешім қабылданады.

Консерванттың мөлшері

100. Консервантқа мөлшерлік айқындау жүргізу қажет.

Контейнерге босатулар саны (дозалар саны)

101. Контейнерге босатулар санының ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта көрсетілген босатулар санынан кем еместігін растау қажет.

2. Назальды препараттар

102. Мәліметтері назальды препараттарға арналған өзіндік ерекшелікке енгізілетін сынақтардың тізбесі 4-кестеде келтірілген. Бұл ретте назальды препараттардың

әрқайсысы сынақтардың барлық түрлерін жүргізуді талап ете бермейді. Сынақтарды осы Нұсқаулықтың 82 – 101-тармақтарында келтірілген сипаттамаларға сәйкес, егер қолданылса, оларды бөлшектерді (тамшыларды) мөлшері бойынша бөлуге жүргізілетін сынақпен толықтыра отырып жүргізу қажет.

4-кесте

Назальды препараттардың өзіндік ерекшелігіне енгізілетін сынақтар

Назальды препараттың өзіндік ерекшелігіне енгізілетін сынақтар	Мөлшерленген назальды аэрозольдер	Назальды ұнтақтар (мөлшерлеуіш құрылғысымен)	Назальные жидкости				
			бір дозалы тамшылар	көп дозалы тамшылар	бір дозалы спреилер	көп дозалы мөлшерленген спреилер	көп дозалы мөлшерленбеген спреилер
Сипаттамасы	иә	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Мөлшерлік айқындалуы	иә	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Ылғал мөлшері	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ
Жеткізілетін орташа доза	иә	иә	жоқ	иә	жоқ	иә	жоқ
Жеткізілетін дозалардың біртектілігі	иә	иә	жоқ	иә	жоқ	иә	жоқ
Мөлшерленген бірліктердің біртектілігі	жоқ	жоқ	иә	жоқ	иә	жоқ	жоқ
Төгілу жылдамдығы (саңылаусыздығы)	иә	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ
Микробиологиялық тазалығы	иә	иә	иә	иә	иә	иә	иә
Стерильдігі	иә ¹	иә ¹	иә ¹	иә ¹	иә ¹	иә ¹	иә ¹
Консерванттың мөлшері	жоқ	жоқ	иә ²	иә ²	иә ²	иә ²	иә ²
Босатулар саны (дозалар саны)	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ	иә	жоқ
Бөлшектерді							

тамшыларды) мөлшері бойынша бөлу	иә	иә	жоқ	жоқ	иә	иә	иә
Қаптама ішіндегінің шығу пайызы	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	жоқ	иә
Қаптаманың ішіндегінің көлемі	жоқ	жоқ	иә	иә	жоқ	жоқ	жоқ

¹ Егер препарат стерильді болса.

² Консервант болған кезде.

Бөлшектерді (тамшыларды) мөлшері бойынша бөлу

103. Сынақты валидацияланған әдісті пайдалана отырып жүргізу қажет (мысалы, каскадтық импактор немесе ерітінділер үшін – лазерлік дифракция). Шектеулер бөлшектердің (тамшылардың) медиандық диаметрінің жол берілетін диапазоны үшін және мөлшері 10 мкм дейінгі бөлшектер (тамшылар) үшін қажет. Медиандық диаметр және мөлшері 10 мкм дейінгі бөлшектер (тамшылар) үшін жол берілетін нормалар *in vivo* тіректік және (немесе) салыстырмалы клиникалық зерттеулерде пайдаланылған назальды препараттардың серияларын талдау нәтижелеріне сәйкес белгіленуге тиіс.

VIII. Дәрілік препараттың қаптау (тығындау) жүйесі

104. Өзіндік ерекшелікке енгізілетін қаптау (тығындау) жүйесінің стандарттық сынақтарына қосымша өзіндік ерекшеліктер жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғының (егер қолданылса) көмегімен әсер етуші затты жеткізудің жаңғыртылуын растау мақсатында қосымша сынақтарды қамтуға тиіс. Мысалы, ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдер немесе мөлшерленген назальды аэрозольдер үшін өзіндік ерекшеліктер аэрозольдер үшін жеке жеткізілетін дозаның массасы сияқты сынақтарды, сондай-ақ іске қосу механизмі саңылауының ұзындығы және диаметрі туралы ақпаратты қамтуға тиіс.

105. Өзінің нысаналы арналуы үшін белгілі бір стандарттарға (оның ішінде Одақ Фармакопөясына немесе мүше мемлекеттердің фармакопөяларына) сәйкес болуға тиіс қаптау (тығындау) жүйесінің барлық компоненттерінің құрамын ұсыну қажет.

106. Қабықшамен жабылған сыйымдылықтарға және (немесе) клапандарға қатысты қабықшаның толық құрамын және қабықшамен жабу рәсімін (процесті бақылауды қоса алғанда) сипаттау қажет.

107. Фармакопөялық емес компоненттерге қатысты пайдаланылған полимерге қосымша ретінде барлық басқа да қосылған заттарды сипаттау қажет.

IX. Спейсерлер мен кідірткіш камераларды қоса алғанда, жеткізуге (тозаңдатуға) арналған құрылғылар

108. Жеткізуге (тозаңдатуға) арналған барлық құрылғылар үшін ингаляцияға арналған дәрілік препараттың және назальды дәрілік препараттардың жалпы сипаттамасына енгізілген мәліметтерді растайтын деректерді және құрылғыны сақтау мерзіміне (ол қолданылғанға дейін және оны қолдану процесінде), сақтау шарттарына (егер оның маңызы болса) және жол берілетін толтырылымдар санына (егер қолданылса) қатысты пациенттерге арналған қосымша парақты ұсыну қажет.

109. Егер дәрілік препаратты пациенттердің белгілі бір тобына (мысалы, балаларға жоғары дозалы стероидтар енгізу үшін) дәрілік препаратты енгізу үшін спейсер немесе кідірткіш камера талап етілсе, олардың пайдаланылуын валидациялау қажет.

110. Спейсер немесе кідірткіш камера туралы маңызды мәліметтерді дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында келтіру қажет.

111. Спейсердің жарамдылығы *in vitro* сынақтарымен және клиникалық зерттеулермен расталуға тиіс. Сондай-ақ құрылғылар қолданудан туындайтын барлық әсерлерді (мысалы, ірі бөлшектер санының азаюы) *in vitro* сынақтарының деректерімен растау қажет.

X. Дәрілік препараттың тұрақтылығы

112. Дәрілік препараттың тұрақтылығын сынауды Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарға сәйкес жүргізу қажет. Қажет болған жағдайда массадағы кему де бақыланады.

113. Дәрілік препаратты сақтау кезінде орналасуы оның функционалдық сипаттамаларына әсер еткен жағдайда (мысалы, ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозоль), орналасудың әсерін айқындау мақсатында зерттеу барысында контейнерлерді әртүрлі қалыпта сақтау қажет. Әрбір орналасу бойынша деректер жеке ұсынылады.

114. Егер дәрілік препаратта оны жарықтан және (немесе) ылғалдылықтан қорғау мақсатында қосымша қаптама (мысалы, фольгамен оралған ұнтақты ингаляторлар) болса, қорғаныштық қаптама алынғаннан кейін дәрілік препаратты қолдануға жол берілетін мерзімді оның тұрақтылығын зерделеу нәтижелерімен растау қажет. Зерттеулер сақтау мерзімінің соңына қарай дәрілік препаратты қорғаныштық қаптамадан шығаруды және өзіндік ерекшелікке сәйкес экспозициялаудан кейін оны сынауды қамтуға тиіс. Мысалы, егер дәрілік препаратты қолдануды қорғаныштық қаптамадан шығарылғаннан кейін үш айдың ішінде жүзеге асыру қажет болса (дәрілік препарат туралы ақпаратқа сәйкес), оны қорғаныштық қаптамадан сақтау мерзімі аяқталудан үш ай бұрын шығару және сақтау мерзімінің соңында сынау қажет.

115. Тұтынушыға дәрілік препаратты қорғаныштық қаптамадан шығарылғаннан кейін қолдану туралы ақпарат ұсынылуға тиіс.

Ингаляцияға арналған дәрілік
препараттардың және
назальды дәрілік
препараттардың сапасы
жөніндегі нұсқаулыққа
№ 1 ҚОСЫМША

Ингаляцияға арналып жаңғыртылған дәрілік препараттарды және назальды дәрілік препараттарды фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі зерттеулерге қойылатын ТАЛАПТАР

I. Жалпы ережелер

1. Осы Талаптар ингаляцияға арналып жаңғыртылған дәрілік препараттарды және назальды дәрілік препараттарды (бұдан әрі – дәрілік препараттар) фармацевтикалық әзірлеу бойынша зерттеулер жүргізудің ерекшеліктерін айқындайды.

2. Жаңғыртылған дәрілік препараттар түпнұсқалық (референттік) дәрілік препаратқа ұқсас болуға тиіс. Түпнұсқалық (референттік) дәрілік препаратқа қатысы бойынша терапевтік эквиваленттілікті Еуразиялық экономикалық комиссия бекітетін ересектер мен балалардағы астма және өкпенің созылмалы обструктивтік ауруларын емдеу үшін қолданылатын ингаляцияға арналған дәрілік препараттар үшін клиникалық құжаттама дайындау (зерттеулер жүргізу, терапевтік эквиваленттілікті растау) жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес *in vitro* сынақтарының нәтижелерімен және (немесе) *in vivo* зерттеулерімен растау қажет. Барлық жағдайларда жаңғыртылған және түпнұсқалық (референттік) дәрілік препараттардың үйлесімділігін осы Талаптарға сәйкес *in vitro* сынақтары жағдайында растау қажет.

II. Ингаляцияға арналған дәрілік препараттар

3. Ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдерге, мөлшерлеуіш құрылғысы бар ұнтақты ингаляторларға және мөлшерлеуіш небулайзерлерге қатысты ингаляцияға арналған түпнұсқалық (референттік) препаратпен салыстырғандағы ингаляцияға арналып жаңғыртылған дәрілік препарат (бұдан әрі – ингаляцияға арналған препарат) туралы, каскадтық импактор (импинджер) пайдаланылған жеке каскадта бөлшектерді мөлшері бойынша бөлудің толық профилі туралы *in vitro* сынақтардың деректерін ұсыну қажет. Егер ағынның жылдамдылығына тәуелділік болса, ағын жылдамдықтарының диапазондарын сынау қажет. Бұдан басқа, жеткізілетін дозаны салыстыру қажет. Ингаляцияға арналған сұйықтықтарға қатысты ингаляцияға арналып жаңғыртылған препараттың тамшыларының мөлшері бойынша толық бөлуді лазерлік дифракция сияқты валидацияланған әдісті пайдаланып, ингаляцияға арналған

түпнұсқалық (референттік) препаратпен салыстыру қажет. Бұдан басқа, әсер етуші заттың шығу жылдамдығын және жалпы шығуын салыстыру қажет. Егер қолданылса, аэрозольді *in vivo* жағдайларында небулайзерлік жүйелердің көмегімен алу қажет.

Ингаляцияға арналған түпнұсқалық препаратқа қатысы бойынша дәл сондай сапалық және сандық құрамды иеленетін ингаляцияға арналып жаңғыртылған ерітінділерге қатысты салыстыру жүргізуге жол беріледі.

Ингаляцияға арналған суспензияларға қатысты жеке каскадтарда бөлшектерді мөлшері бойынша бөлуге салыстыру жүргізу қажет.

Қалыпты талдау түрленгіштігінен тыс айырмашылықтар анықталған жағдайда, мұндай айырмашылықтардың келіп түсудің және (немесе) абсорбцияның сипаттамаларындағы айырмашылықтарға әкеп соқтырмайтындығының негіздемесін ұсыну қажет.

4. *In vivo* пайдаланылған серияларға қатысты деректер шектелуі немесе олардың болмауы мүмкін. Бұл ретте ингаляцияға арналған препаратты фармацевтикалық әзірлеуге қатысты кейбір бөлімдерге және қосалқы заттарға қатысты бөлімге байланысты мынадай түсіндірмелер келтіріледі:

а) жеткізілетін дозаның біртектілігі және пациент құратын ағындар жылдамдықтарының диапазонындағы респирабельдік фракция, – егер *in vivo* зерттеулері жүргізілмесе, ағын жылдамдықтарының зерделенген диапазонын негіздеу қажет;

б) бөлшектерді (тамшыларды) мөлшері бойынша бөлу – егер *in vivo* зерттеулері жүргізілмесе, коммерциялық процесті көрсететін серияларды талдау нәтижелерін (мысалы, серияның мөлшеріне, ингаляцияға арналған препаратты және құрылғыны жасау әдісіне қатысты) *in vitro* эквиваленттілігін негіздеу үшін пайдаланылған сериялармен салыстыру қажет;

в) әсер етуші затты жеткізу жылдамдығы және жеткізілетін жалпы мөлшер – егер *in vivo* зерттеулері жүргізілмесе, коммерциялық процесті көрсететін серияларды талдау нәтижелерін *in vitro* эквиваленттілігін негіздеу үшін пайдаланылған сериялармен салыстыру қажет;

г) фармакопоялық қосалқы заттар – егер *in vivo* зерттеулері жүргізілмесе, маңызды параметрлерге арналған барлық шекті мәндер (бөлшектерді мөлшері бойынша бөлу және ингаляцияға арналған ұнтақты препараттар үшін тасығыш нысаны) *in vitro* эквиваленттілігін негіздеу үшін пайдаланылған серияларға негізделуге тиіс;

д) бөлініп алынатын заттар және шайылмалы заттар – қауіпсіздікті бағалау, егер ол қаптаманың құрамымен негізделсе, ингаляцияға арналып жаңғыртылған және түпнұсқалық (референттік) препараттардың салыстырмалы профиліне де негізделуі мүмкін.

III. Назальды дәрілік препараттар

5. Түпнұсқалық назальды препаратқа ұқсас болуға тиіс жаңғыртылған назальды дәрілік препараттарға (бұдан әрі – назальды препараттар) қатысты терапевтік эквиваленттілікті растау үшін қажетті зерттеулер фармакологиялық әрекетке (жергілікті немесе жүйелік) тәуелді болуы мүмкін. Зерттеулер Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына және Еуразиялық экономикалық комиссия бекітетін босатылуы өзгертілген дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін, липосомальдық препараттардың биоэквиваленттілігін, дерматологияда жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтардың биоэквиваленттілігін фармакокинетикалық және клиникалық зерделеу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес жүргізіледі.

6. Назальды спреилерге қатысты лазерлік дифракция сияқты валидацияланған әдісті пайдалана отырып, жаңғыртылған және түпнұсқалық назальды препараттар туралы тамшыны мөлшері бойынша бөлуге қатысты салыстырмалы деректерді толық көлемде ұсыну қажет. Бұдан басқа, назальды спреилер мен назальды ұнтақтардың жеткізілетін дозасын салыстыру қажет.

Назальды тамшыларға қатысты жаңғыртылған және түпнұсқалық (референттік) назальды препараттардың тамшысының көлемін салыстыру нәтижелерін ұсыну қажет.

Қалыпты талдау түрленгіштігінен тыс айырмашылықтар анықталған жағдайда, мұндай айырмашылықтардың келіп түсудің және (немесе) абсорбцияның сипаттамаларындағы айырмашылықтарға әкеп соқтырмайтындығының негіздемесін ұсыну қажет.

7. In vivo пайдаланылған серияларға қатысты деректер шектелуі немесе олардың болмауы мүмкін. Бөлініп алынатын заттарға және шайылмалы заттарға, тамшыны мөлшері бойынша бөлуге және пайдаланылатын қосалқы заттарға қатысты осы Талаптардың 4-тармағының ережелері қолданылады.

Ингаляцияға арналған дәрілік
препараттардың және
назальды дәрілік
препараттардың сапасы
жөніндегі нұсқаулыққа
№ 2 ҚОСЫМША

Тұтынушыларға және медицина қызметкерлеріне арналған ақпаратқа қойылатын ТАЛАПТАР

I. Жалпы ережелер

1. Осы Талаптар дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына ингаляцияға арналған дәрілік препараттарға және назальды дәрілік препараттарға тән ақпаратты қосу ерекшеліктерін белгілейді. Осы Талаптарда дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына

енгізу үшін қажетті ақпарат Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің "Дәрілік препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттардың жалпы сипаттамасына қойылатын талаптарды бекіту туралы" 2016 жылғы 3 қарашадағы № 88 шешімімен бекітілген дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының (бұдан әрі – дәрілік препараттардың жалпы сипаттамасы) құрылымына сәйкес келтірілген.

II. Ингаляцияға арналған препараттар

1. Сандық және сапалық құрамы (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының 2-бөлімі)

2. Ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдерге, мөлшерлеуіш құрылғысы бар ингаляцияға арналған ұнтақтарға және мөлшерлеуіш небулайзерлерге қатысты босатылатын әсер етуші заттың мөлшерін дозатордан шығуын (өлшенген доза) немесе тозаңдатқыштан шығуын (нысаналы жеткізілетін доза) есептеу арқылы көрсетуге болады.

3. Құрамында жаңа әсер етуші заттар бар ингаляцияға арналған барлық препараттарға және ингаляцияға арналған препараттардың құрамында алғаш пайдаланылатын белгілі әсер етуші заттарды қамтитын препараттарға қатысты, жеткізілетін дозаны немесе егер баламалы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі – мүше мемлекеттер) уәкілетті органдарымен келісілсе, баламалы сипаттамасын (мысалы, респирабельдік фракцияны) көрсету қажет.

4. Ингаляцияға арналған тіркелген препараттарға қатысты әрбір мүше мемлекетте қолданылатын практиканы басшылыққа алу қажет. Бұл ретте көрсетілетін мөлшердің өлшенген дозаға (клапаннан тыс), жеткізілетін дозаға (іске қосу механизмінен тыс) немесе келісілген баламалы сипаттамаға сәйкес келетіндігін немесе сәйкес келмейтіндігін нақты көрсету қажет.

2. Мөлшерлеу режимі және оны қолдану тәсілі (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының 4.2-бөлімі)

5. Құрамында бірдей әсер етуші заты бар әртүрлі препараттар үшін бірдей өлшенген немесе нысаналы жеткізілетін доза көрсетілуі мүмкін болатындықтан, алайда бұл ретте респирабельдік фракцияның шамасында ингаляцияға арналған түпнұсқалық (референттік) препараттағы респирабельдік фракцияның шамасымен салыстырғандағы айырмашылықтарға байланысты олардың әртүрлі терапевтік әсерінің болуы мүмкін болатындықтан, ингаляцияға арналған препаратты басқа дәрілік препараттармен алмастыруға болмайтынын нақты көрсету қажет.

6. Ингаляцияға арналған препарат туралы ақпаратта мынадай мәліметтерді нақты көрсету қажет (егер қолданылса):

а) сілкілеуге қойылатын талаптар;

- б) төмен температура кезінде қолдану;
- в) қысыммен толтыруға және қысыммен қайталап толтыруға қажеттілік;
- г) жеткізу жылдамдығының препараттың функционалдық сипаттамаларына әсері;
- д) ингалятордың ингаляция процесіндегі орналасуы;
- е) бейіндік спейсерді (кідірткіш камераны) пайдалану;

ж) бейіндік спейсерге (кідірткіш камераға) арналған нұсқауды қоса алғанда, тазартуға қойылатын талаптар.

7. Ингаляцияға арналған сұйықтықтарға қатысты небулайзерлік жүйені (небулайзерлік жүйелерді) және тамшыны мөлшері бойынша бөлу, жеткізу жылдамдықтары және әсер етуші заттың нысаналы жеткізілетін мөлшері туралы мәліметтерді қоса алғанда, өзінің *in vivo* тиімділігі мен қауіпсіздігін растаған шарттарды көрсету қажет.

3. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының 6.4-бөлімі)

8. Препарат туралы ақпаратқа ингаляцияға арналып мөлшерленген аэрозольдерге қатысты мынадай нұсқау енгізу қажет: "Ыдыста қысыммен тұрған сұйықтық бар. 50 С жоғары температураның әсеріне ұшыратуға болмайды. Ыдысты теспеу керек".

III. Назальды препараттар (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының 2-бөлімі)

9. Мөлшерленген назальды аэрозольдерге, мөлшерленген назальды спреилерге және назальды ұнтақтарға қатысты босатылатын әсер етуші заттың мөлшерін клапаннан босатылуға тиіс мөлшер ретінде (өлшенген доза) немесе іске қосу механизмінен босатылуға тиіс мөлшер ретінде (нысаналы жеткізілетін доза) көрсетуге болады.

10. Құрамында жана әсер етуші заттар бар барлық назальды препараттарға және назальды препараттардың құрамында алғаш пайдаланылатын белгілі әсер етуші заттарды қамтитын назальды препараттарға қатысты жеткізілетін дозаны көрсету қажет.

11. Тіркелген назальды препараттарға қатысты әрбір мүше мемлекетте қолданылатын практиканы басшылыққа алу қажет. Бұл ретте көрсетілетін мөлшердің өлшенген дозаға (клапаннан тыс) немесе жеткізілетін дозаға (іске қосу механизмінен тыс) сәйкес келетіндігін немесе сәйкес келмейтіндігін нақты көрсету қажет.

12. Назальдық тамшыларға қатысты әсер етуші заттың тамшыдағы мөлшерін көрсету қажет.

2. Мөлшерлеу режимі және оны қолдану тәсілі (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының 4.2-бөлімі)

13. Назальды препарат туралы ақпаратта мынадай мәліметтерді нақты көрсету қажет (егер қолданылса):

- а) сілкілеуге қойылатын талаптар;
- б) төмен температура кезінде қолдану;
- в) қысыммен толтыруға және қысыммен қайталап толтыруға қажеттілік;
- г) тазартуға қойылатын талаптар.

3. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының 6.4-бөлімі)

14. Препарат туралы ақпаратқа мөлшерленген назальды аэрозольдерге қатысты мынадай нұсқау енгізу қажет: "Ыдыста қысыммен тұрған сұйықтық бар. 50 С жоғары температураның әсеріне ұшыратуға болмайды. Ыдысты теспеу керек".