

О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 года № 17

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и в целях выработки единых подходов государств – членов Евразийского экономического союза к требованиям, предъявляемым к качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при проведении научных исследований по разработке лекарственных форм, формировании регистрационных досье лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов, проведении экспертизы соответствующих документов, а также при регистрации и внесении изменений в регистрационные досье указанных препаратов применять Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Т. Саркисян

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической
комиссии
от 7 сентября 2018 г. № 17

РУКОВОДСТВО

по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов

I. Общие положения

Настоящее Руководство определяет общие подходы к качеству и безопасности лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (далее – лекарственные препараты), которые следует включать в регистрационные досье лекарственных препаратов.

Настоящее Руководство разработано в целях применения юридическими лицами, которые подают заявления о регистрации лекарственных препаратов на территориях государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз):

- при проведении научных исследований по разработке лекарственных форм;
- при проведении экспертизы соответствующих документов;
- при формировании регистрационных досье лекарственных препаратов.

Настоящее Руководство распространяется на лекарственные препараты для медицинского применения, предназначенные для доставки действующих веществ к легким или к слизистой оболочке носа с целью обеспечения местного или системного действия. Изложенные в настоящем Руководстве принципы необходимо учитывать также для лекарственных препаратов, используемых в клинических исследованиях. Проведение всех испытаний на всех сериях лекарственного препарата, используемого в клинических исследованиях, не требуется. Вместе с тем в целях квалификации лекарственного препарата, выпускаемого в обращение на территориях государств-членов, необходима подробная характеристика серий активных фармацевтических субстанций (действующих веществ) и лекарственного препарата, используемого в клинических исследованиях.

В настоящем Руководстве рассматриваются вопросы, касающиеся специфичных аспектов качества лекарственных препаратов, а также необходимости изучения их безопасности (например, в отношении вспомогательных веществ и вымываемых веществ). Вопросы, касающиеся общих аспектов качества лекарственных препаратов (например, примеси, валидация процесса производства, испытание на стабильность, спецификации), а также безопасности и эффективности лекарственных препаратов, в настоящем Руководстве не рассматриваются.

Настоящее Руководство не содержит рекомендации относительно дизайна исследований по фармацевтической разработке (например, испытаний по прокачке) и аналитических методик, используемых преимущественно в отношении лекарственных препаратов (например, анализ с помощью каскадного импактора). Соответствующая информация содержится в Фармакопее Союза, фармакопеех государств-членов, основных фармакопеех, предусмотренных разделом VI Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119, и международных стандартах.

При реализации настоящего Руководства следует учитывать критерии, приведенные в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств-членов.

Поскольку для лекарственных препаратов характерно разнообразие лекарственных форм и устройств для доставки (распыления), допускается внесение обоснованных изменений в методологию проведения испытаний.

Целью настоящего Руководства являются рассмотрение вопросов, касающихся качества лекарственных препаратов (в том числе воспроизведенных) при их регистрации. При принятии решения о внесении изменений в регистрационные досье зарегистрированных лекарственных препаратов необходимо учитывать указания, предусмотренные настоящим Руководством.

Настоящее Руководство применяется в отношении лекарственных препаратов, содержащих активные фармацевтические субстанции синтетического и полусинтетического происхождения. При этом общие принципы, предусмотренные настоящим Руководством, необходимо также учитывать в отношении других лекарственных препаратов.

В настоящем Руководстве рассматриваются следующие лекарственные препараты для доставки действующих веществ в легкие:

- аэрозоли для ингаляций дозированные;
- порошки для ингаляций дозированные;
- жидкости для ингаляций и неаэрозольные дозированные лекарственные препараты для ингаляций;
- аэрозоли назальные дозированные;
- спреи назальные дозированные;
- спреи;
- назальные порошки и назальные капли.

Жидкие ингаляционные анестетики, а также назальные мази, кремы и гели не входят в область применения настоящего Руководства.

II. Определения

Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"активация" (activation) – подготовка к высвобождению устройства для доставки (распыления);

"аэрозоль" (pressurised) – лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию действующих веществ, находящихся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной устройством для доставки (распыления), которое обеспечивает высвобождение действующего вещества в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения;

"аэрозоль для ингаляций дозированный", "аэрозольный дозирующий ингалятор" (pressurised metered dose inhaler) – аэрозоль, предназначенный для ингаляционного применения и доставляющий дозу для однократного применения за одно (или более) высвобождение;

"аэрозоль назальный дозированный" (pressurised metered dose nasal spray) – аэрозоль, предназначенный для назального применения, доставляющий дозу для однократного применения за одно (или более) высвобождение;

"вымываемые вещества" (leachables) – соединения, которые могут выделяться из системы упаковки (укупорки) и попадать в лекарственную форму при обычных условиях хранения и применения;

"высвобождение" (actuation) – приведение в действие устройства для доставки (распыления);

"геометрическое стандартное отклонение" (geometric standard deviation (GSD)) – значение, получаемое путем анализа графика зависимости величины накопленной доли массы, меньшей заявленного диаметра отсечения, от величины диаметра отсечения и рассчитанное по формуле: ;

"доза" (dose) – указанное в информации о лекарственном препарате количество действующего вещества, которое должно быть принято за 1 прием независимо от числа высвобождений;

"доставляемая доза" (delivered dose) – количество действующего вещества, которое фактически получает пациент (без учета количества действующего вещества, осевшего на составных частях ингалятора);

"жидкость для ингаляций" (product for nebulization) – препарат для ингаляций в жидкой лекарственной форме, предназначенный для использования с помощью небулайзера;

"интервал дозирования" (dosing interval) – рекомендуемый промежуток времени между введением лекарственного препарата, указанный в информации о лекарственном препарате;

"масс-медианный аэродинамический диаметр" (mass median aerodynamic diameter (MMAD)) – диаметр условной сферы единичной плотности, имеющей ту же конечную скорость оседания, что и рассматриваемая частица, и определяемый по графику зависимости величины накопленной доли массы, меньшей заявленного диаметра отсечения, от величины диаметра отсечения при условии, что заявленный диаметр отсечения составляет 50,00 процента;

"минимальная доставляемая доза" (minimum delivered dose) – наименьшая рекомендуемая доза, указанная в информации о лекарственном препарате, выраженная в величине доставляемой в организм дозы;

"назальный препарат" (nasal product) – лекарственный препарат (включая устройство для доставки (распыления), если применимо), целевым местом поступления которого является область носа и (или) глотки, при этом оказываемое фармакологическое действие может быть как местным, так и системным;

"неаэрозольный дозированный препарат для ингаляций", "неаэрозольный дозирующий ингалятор" (non-pressurised metered dose inhaler) – препарат для ингаляций

, представляющий собой водный раствор, суспензию или эмульсию, доставляющий дозу для однократного применения за одно (или более) высвобождение с помощью портативного устройства для доставки (распыления);

"небулайзер" (nebulizer) – ингалятор, обеспечивающий преобразование жидкого действующего вещества для распыления в дисперсию в газовой среде при помощи, как правило, электрической энергии. Небулайзер должен обеспечивать образование дисперсных частиц подходящего размера для доставки лекарственного препарата в легкие;

"отмеренная доза" (metered dose) – количество действующего вещества, содержащееся в дозирующей камере устройства для доставки (распыления);

"порошок для ингаляций дозированный", "порошок для ингаляций, предварительно дозированный", "порошковый ингалятор, предварительно дозированный" (dry powder inhaler, pre-metered) – лекарственный препарат, снабженный дозирующим устройством и содержащий заранее отмеренное количество действующего вещества в виде порошка, как правило, заключенного в капсулы или блистерную упаковку;

"порошок для ингаляций дозированный с дозирующим устройством", "порошковый ингалятор с дозирующим устройством" (dry powder inhaler, device-metered) – лекарственный препарат, содержащий резервуар с порошком, дозируемым на отдельные высвобождения с помощью устройства для доставки (распыления);

"препарат для ингаляций" (inhalation product) – лекарственный препарат в твердой или жидкой лекарственной форме, предназначенный для введения в легкие действующих веществ в виде паров или дисперсий твердых или жидких частиц в газовой среде с целью получения местного или системного эффекта;

"прокачка" (pumping) – процесс заполнения лекарственным препаратом устройства для доставки (распыления), входящего в систему упаковки (укупорки), путем последовательных высвобождений;

"респирабельная фракция", "масса мелкодисперсных частиц" (fine particle mass) – количество действующего вещества, предположительно проникающее в легкие во время ингаляции (частицы с диаметром приблизительно от 1 до 5 мкм);

"система упаковки (укупорки)" (container closure system) – совокупность упаковочных и укупорочных компонентов, которые включают в себя лекарственную форму и защищают ее, а также могут использоваться в качестве устройства для доставки (распыления);

"спейсер" – вспомогательное устройство для ингаляций, представляющее собой промежуточный резервуар для высвобожденного препарата для ингаляций;

"спрей" (spray) – более грубодисперсная система по сравнению с аэрозолем, которая не содержит пропеллента и высвобождение содержимого которой происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки;

"спрей назальный дозированный" (non-pressurised metered dose nasal spray) – спрей для назального применения, представляющий собой водный раствор, суспензию или эмульсию, доставляющий дозу для однократного применения за одно (или более) высвобождение;

"терапевтический индекс" (therapeutic index) – отношение дозы, вызывающей токсичность тест-системы, к дозе, необходимой для достижения желаемого терапевтического действия у этой тест-системы;

"устройство для доставки (распыления)" (delivery device) – совокупность компонентов системы упаковки (укупорки), обеспечивающих доставку действующего вещества в дыхательные пути (препарат для ингаляций) или в полость носа и (или) глотки (назальный препарат);

"целевая доставляемая доза" (target delivered dose) – количество действующего вещества, которое должно высвободиться из устройства для доставки (распыления) за одно или несколько высвобождений, эквивалентных дозе для однократного применения;

"целевое доставляемое количество" (target delivery amount) – количество действующего вещества, которое должно высвободиться из устройства для доставки (распыления) (вне пускового механизма или вне устройства) за одно высвобождение;

"экстрагируемые вещества" (extractables) – соединения, которые могут экстрагироваться из системы упаковки (укупорки) в стрессовых условиях.

III. Спецификация на активную фармацевтическую субстанцию

Для лекарственных препаратов, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, не представляющую собой раствор или жидкость, на любой стадии производства лекарственного препарата, а также при его хранении или применении в спецификацию на активную фармацевтическую субстанцию необходимо включить испытание на размер частиц и указать допустимые нормы. Необходимо использовать валидированную методику определения размера частиц (например, метод лазерной дифракции) с установленными критериями приемлемости в нескольких точках в диапазоне распределения частиц по размеру.

Допустимые нормы должны обеспечивать постоянство распределения частиц по размеру в процентах от общего количества частиц в заданном диапазоне размеров. Необходимо определить медианный, верхний и (или) нижний пределы размеров частиц. Допустимые нормы необходимо устанавливать исходя из фактического диапазона изменений с учетом распределения частиц по размеру для серий, показавших приемлемые функциональные характеристики *in vivo*, а также для коммерческих серий

лекарственного препарата. Необходимо также учитывать возможности процесса производства и данные о стабильности при условии надлежащей квалификации предлагаемых допустимых норм.

Если заявителем используется активная фармацевтическая субстанция, получаемая от различных производителей этой субстанции, подтверждение эквивалентности должно включать в себя установление физических характеристик и проведение испытаний функциональных характеристик *in vitro* для каждого вида субстанции.

IV. Фармацевтическая разработка лекарственного препарата

Исследования по фармацевтической разработке лекарственного препарата, позволяющие впоследствии обеспечить приемлемые функциональные характеристики этого лекарственного препарата, проводятся с целью:

- определения оптимальной лекарственной формы;
- определения оптимальных параметров производственного процесса;
- выбора оптимальной системы упаковки (укупорки);
- установления допустимых микробиологических параметров;
- получения информации о фармакологических свойствах лекарственного препарата.

Как правило, фармацевтическая разработка проводится на нескольких сериях и, следовательно, учитывается межсерийная вариабельность результатов. При наличии одной дозировки и одной системы упаковки (укупорки) достаточно провести испытание на 2 сериях. Для лекарственных препаратов, упакованных в системы упаковки (укупорки), которые также служат устройствами для доставки, испытания необходимо проводить на нескольких сериях системы упаковки (укупорки). При наличии нескольких дозировок и нескольких вариантов вместимости упаковки в целях снижения числа необходимых испытываемых образцов допускается использовать выбор крайних вариантов (брекетинг) и матричное планирование. Необходимо представить обоснование.

Необходимо представить информацию, достаточную для обоснования предложенных спецификаций или для того, чтобы убедиться, что функциональные характеристики, которые обычно не подвергаются рутинным испытаниям (например, испытание по прокачке), достаточно изучены. Необязательно испытывать все серии, использованные в клинических исследованиях, однако в целях обоснования спецификации на лекарственный препарат необходимо в достаточной степени охарактеризовать ключевые серии, использованные в опорных клинических исследованиях.

Если описанные испытания не проведены по определенным причинам или параметр установлен другими способами, необходимо представить обоснование.

1. Лекарственные препараты для ингаляций

Для установления характеристик лекарственных препаратов для ингаляций (далее – препараты для ингаляций), как правило, проводятся исследования, указанные в таблице 1.

Таблица 1

Исследования по фармацевтической разработке лекарственных препаратов для ингаляций

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли для ингаляций дозированные	Порошки для ингаляций		Жидкости для ингаляций		Неаэрозольные дозированные препараты для ингаляций
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однодозовые	многодозовые	
Установление физических характеристик	да ¹	да	да	да ¹	да ¹	да ¹
Обоснование минимального объема заполнения	да	да	да	да	да	да
Экстрагируемые вещества и вымываемые вещества	да	нет	нет	да	да	да
Однородность доставляемой дозы и респирабельная фракция на период использования контейнера	да	да	да	нет	нет	да
Однородность доставляемой дозы и респирабельная фракция в диапазоне скоростей потоков	нет	да	да	нет	нет	нет
Респирабельная фракция при использовании спейсера	да	нет	нет	нет	нет	нет
Респирабельная фракция в одной дозе	да	да	да	нет	нет	да

Распределение частиц (капель) по размеру	да	да	да	да	да	да
Оседание в пусковом механизме (мундштуке) и других составных частях	да	да	да	нет	нет	да
Скорость доставки действующего вещества и общее доставляемое количество	нет	нет	нет	да	да	нет
Требования к первичной и повторной прокачке	да	нет	нет	нет	нет	да
Требования к очистке	да	да	да	нет	нет	да
Функциональные характеристики при низких температурах	да	нет	нет	нет	нет	нет
Функциональные характеристики в связи с температурной цикличностью	да	нет	нет	нет	нет	да
Влияние окружающей влажности	да	да	да	нет	нет	нет
Устойчивость (робастность)	да	да	да	нет	нет	да
Разработка устройства для доставки (распыления)	да	да	да	да	да	да
Эффективность консерванта	нет	нет	нет	да ²	да ²	да ²
Совместимость	нет	нет	нет	да	да	нет
Требования к встряхиванию	да ¹	нет	нет	да ¹	да ¹	да ¹

¹ Для суспензий.

² При наличии в составе консерванта.

Как указано в таблице 1 настоящего Руководства, разные виды препаратов для ингаляций требуют проведения разных исследований. При этом любое исследование в рамках фармацевтической разработки применимо к любому препарату для ингаляций в зависимости от информации о препарате для ингаляций (например, испытания на встряхивание для определенных порошковых ингаляторов). В зависимости от эксплуатационных характеристик устройства для доставки (распыления) могут потребоваться дополнительные испытания, значимые для функциональных характеристик препарата для ингаляций.

Исследования по фармацевтической разработке воспроизведенных лекарственных препаратов проводятся в соответствии с требованиями согласно приложению № 1.

Информация для потребителей и медицинских работников указывается в соответствии с требованиями согласно приложению № 2.

Требования к модулям регистрационного досье препаратов для ингаляций приведены с указанием номеров пунктов общего технического документа (далее – ОТД) в соответствии с требованиями, предусмотренными приложением № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

Установление физических характеристик (ОТД 3.2.P.2.1.1 и 3.2.P.2.1.2)

Такие физические характеристики, как растворимость, размер, форма, плотность, шероховатость, заряд и кристаллическая форма действующего вещества и (или) вспомогательных веществ, могут влиять на однородность готового препарата для ингаляций и получение готового препарата для ингаляций с постоянными функциональными свойствами. Испытания по разработке должны предусматривать установление физических характеристик активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, значимых по их влиянию на функциональность препарата для ингаляций.

Необходимо оценить влияние предварительной обработки (например, микронизации) на физические характеристики (если применимо).

Обоснование минимального объема (массы) заполнения (ОТД 3.2.P.2.2.2)

Для аэрозолей для ингаляций дозированных и порошков для ингаляций дозированных с дозирующим устройством необходимо подтвердить, что минимальный заполняемый объем отдельного контейнера, установленный в процессе производства препарата для ингаляций, достаточен для получения количества активаций дозирующего устройства (распылений, количества доз), указанного в информации о препарате для ингаляций. Количество доз, указанное в информации о препарате для

ингаляций, должно соответствовать спецификации на препарат для ингаляций, при этом в отношении всех доз следует выполнять требования по таким показателям, как однородность доставляемых доз и респирабельная фракция. Высвобождения, необходимые для прокачки, не принимаются в расчет при определении общего количества активаций дозирующего устройства (распылений, количества доз).

Для предварительно дозированных порошков для ингаляций допустимые нормы по массе содержимого каждой дозированной единицы следует обосновывать относительно таких показателей, как однородность доставляемых доз и респирабельная фракция.

Для предварительно дозированных порошков для ингаляций допустимые нормы по массе содержимого каждой дозированной единицы должны быть оправданы относительно таких показателей, как однородность доставляемых доз и респирабельная фракция. Для жидкостей для ингаляций допустимые пределы по объему содержимого устанавливают, руководствуясь принципами, изложенными в настоящем Руководстве.

Экстрагируемые вещества и вымываемые вещества (ОТД 3.2.P.2.4)

Для не включенных в Фармакопею Союза или в фармакопеи государств-членов пластиковых и резиновых компонентов системы упаковки (укупорки), которые вступают в контакт с лекарственной формой при хранении (например, клапаны), необходимо провести испытание с целью установления профилей экстрагируемых веществ и вымываемых веществ. Необходимо представить описание и обоснование дизайна испытаний (например, использованные растворители, температура, срок хранения (годности)) и их результаты. Следует определить, являются ли какие-либо экстрагируемые вещества также вымываемыми (выделяемыми контейнером) веществами, попадающими в лекарственную форму в конце срока хранения препарата для ингаляций или по достижении точки равновесия, если она наступает быстрее. Профиль экстрагируемых веществ и вымываемых веществ необходимо также определить в отношении пластиковых и резиновых компонентов системы упаковки (укупорки), включенных в Фармакопею Союза и фармакопеи государств-членов.

Для соединений, которые являются потенциально вымываемыми веществами, необходимо провести идентификацию или представить экспериментальные данные о невозможности проведения идентификации, провести оценку безопасности в соответствии с должным образом установленными порогами безопасности и включить ссылки на данные, содержащиеся в модуле 4 регистрационного досье лекарственного препарата (приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения).

В зависимости от содержания и типа обнаруженных соединений необходимо рассмотреть возможность включения испытания на вымываемые вещества и

допустимых норм (критериев приемлемости) для этого испытания в спецификацию на препарат для ингаляций и установить (если применимо) корреляцию между профилями экстрагируемых веществ и вымываемых веществ. При наличии корреляции между содержанием экстрагируемых веществ и вымываемых веществ в компонентах и в сырье их контроль осуществляется введением в спецификацию испытаний на экстрагируемые вещества и вымываемые вещества в компонентах или в сырье, а также допустимых норм (критериев приемлемости) на эти испытания. В случае подтверждения безопасности в отношении вида и содержания обнаруженных вымываемых веществ рутинный контроль вымываемых веществ не требуется.

Респирабельная фракция в период использования контейнера и однородность доставляемой дозы (ОТД 3.2.P.2.4)

Необходимо провести испытание с целью подтверждения постоянства минимальной доставляемой дозы (например, одно или более высвобождений) и респирабельной фракции в период использования контейнера, начиная с первой дозы (первая доза лекарственного препарата после прокачки, если препарат для ингаляций требует прокачки в соответствии с информацией о препарате для ингаляций) и до последней дозы, указанной в информации о препарате для ингаляций. Контейнеры следует испытывать и использовать в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата (листочком-вкладышем) с учетом рекомендаций по хранению, требований к очистке и минимальному интервалу дозирования. Как правило, необходимо испытать в совокупности не менее 10 доз в начале, в середине и в конце использования контейнера.

Извлеченные дозы должны соответствовать допустимым нормам спецификации на препарат для ингаляций по однородности доставляемой дозы и респирабельной фракции. Результаты, не соответствующие требованиям Фармакопеи Союза, должны быть обоснованы.

Дозы между последней дозой, указанной в информации о препарате для ингаляций, и последней дозой опустошения контейнера необходимо испытать на однородность доставляемой дозы, необходимо определить величину респирабельной фракции и (если применимо) представить информацию о профиле опустошения (убывания). Необходимо изучить не менее 3 контейнеров из 2 различных серий. Такое испытание допускается не проводить, если контейнер содержит блокирующий механизм, предотвращающий выпуск дозы сверх количества доз, указанного в информации о препарате для ингаляций.

Респирабельная фракция и однородность доставляемой дозы в диапазоне скоростей потоков, аналогичных скоростям, создаваемым пациентом (ОТД 3.2.Р.2.4)

Необходимо провести испытание с целью подтверждения постоянства минимальной доставляемой дозы и респирабельной фракции в диапазоне скоростей потоков (через устройство для доставки), достигаемых предполагаемой популяцией пациентов, при постоянном объеме. Необходимо исследовать минимальную (например, 10-й перцентиль), медианную и максимальную (например, 90-й перцентиль) достигаемую скорость. Диапазон скоростей потоков следует обосновать по отношению к результатам клинических исследований и опубликованным данным об одном и том же устройстве для доставки.

В зависимости от результатов такого испытания (например, если минимальная скорость потока не выдает приемлемую дозу) следует рассмотреть вопрос о представлении медицинским работникам информации о влиянии скорости потока на функциональные характеристики препарата для ингаляций.

Респирабельная фракция при использовании спейсера или удерживающей камеры (ОТД 3.2.Р.2.4)

Для препаратов для ингаляций, которые могут быть введены с помощью спейсера или удерживающей камеры, необходимо провести исследование с целью определения влияния их использования на величину респирабельной фракции. Если инструкция по применению спейсера или удерживающей камеры предусматривает режим очистки в процессе эксплуатации (например, еженедельная очистка), необходимо провести испытание по определению величины респирабельной фракции до и после очистки спейсера или удерживающей камеры. Процедуру определения величины респирабельной фракции, используемую при рутинных испытаниях, допускается модифицировать для имитации использования спейсера или удерживающей камеры пациентом (например, 2-секундная задержка, обычное дыхание). Каждое различие в величине респирабельной фракции необходимо оценить с точки зрения его клинической значимости, используя все клинические данные, полученные в отношении спейсера и удерживающей камеры.

Респирабельная фракция в одной дозе (ОТД 3.2.Р.2.4)

Необходимо на рутинной основе определить величину респирабельной фракции, используя минимальную рекомендуемую дозу (при наличии технической возможности). Если в испытании на респирабельную фракцию, включенном в спецификацию на

препарат для ингаляций, используется объем пробы, превышающий минимальную рекомендуемую дозу, необходимо провести исследование, подтверждающее, что рутинно используемый объем пробы дает результаты, эквивалентные получаемым с использованием минимальной рекомендуемой дозы. Необходимо представить обоснование непроведения этого испытания (например, в отношении низкодозовых препаратов для ингаляций) и при получении неэквивалентных результатов.

Необходимо определить величину респирабельной фракции одной дозы, используя метод определения, указанный в спецификации на препарат для ингаляций, модифицированный соответствующим образом только для учета уменьшенного объема пробы. Перед анализом допустимо провести объединение каскадов. Необходимо обосновать выбор объединяемых каскадов. Если вследствие чувствительности аналитического метода такое исследование невыполнимо, необходимо представить обоснование его непроведения.

Полученные результаты необходимо сравнить с результатами определения респирабельной фракции, полученными в соответствии с немодифицированным методом для тех же серий. Все различия следует оценить с точки зрения их значимости

Распределение частиц (капель) по размеру (ОТД 3.2.P.2.4)

Для оценки полного профиля препарата, использованного в исследованиях *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических исследованиях), необходимо представить информацию о распределении частиц по размеру на отдельных каскадах для серий, использованных в этих исследованиях, а также для серий, отражающих коммерческий процесс.

Используя каскадный импактор или импинджер, необходимо на каждом каскаде определить массу действующего вещества и кумулятивную массу частиц, которые меньше, чем этот каскад. При этом определение доли доставляемой дозы или иного производного параметра не рекомендуется, поскольку они могут маскировать вариацию доставляемой дозы. Как правило, следует представлять диаграмму зависимости накопительной доли частиц (капель), которые меньше диаметра отсечения от величины каждого из заявляемых диаметров отсечения частиц. На основании этого можно определить масс-медианный аэродинамический диаметр и геометрическое стандартное отклонение (если применимо) (в случае одномодального логнормального распределения). Необходимо также учитывать поправку на материальный баланс.

Если предложено несколько разных дозировок, необходимо предусмотреть пропорциональность респирабельной фракции и других диапазонов показателей, связанных с размером частиц (например, массы, оседающей в сопле импактора).

Распределение по размеру капель растворов для ингаляций допускается испытывать с помощью других методов (например, лазерной дифракции).

Оседание в пусковом механизме (мундштуке) и других частях ингалятора (ОТД 3.2.P.2.4)

Необходимо определить количество действующего вещества, оседающего в пусковом механизме и мундштуке, а также (при необходимости) на других частях ингалятора и (если применимо) подтвердить его соответствие корректирующему фактору, использованному для обоснования количества действующего вещества вне клапана (вне устройства для доставки), указанного в информации о препарате для ингаляций.

Общее доставляемое количество действующего вещества и скорость доставки действующего вещества (ОТД 3.2.P.2.4)

Для оценки полного профиля доставки препарата для ингаляций, использованного в исследованиях *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических исследованиях), необходимо представить результаты определения общего доставляемого количества действующего вещества (то есть общей дозы, доставляемой пациенту) и скорости доставки действующего вещества для серий, использованных в этих исследованиях. Необходимо использовать валидированный метод (например, имитатор дыхания). Аэрозоль необходимо получить, используя ту же небулайзерную систему (небулайзерные системы) с соблюдением условий, предусмотренных в исследованиях *in vivo*.

Требования к встряхиванию (ОТД 3.2.P.2.4)

В отношении препаратов для ингаляций, требующих встряхивание перед применением (в соответствии с информацией о препарате для ингаляций), необходимо подтвердить правильность инструкций по встряхиванию, предназначенных для потребителя. Необходимо изучить возможность образования пены и высвобождения неточной дозы вследствие излишнего встряхивания посредством определения однородности доставляемой дозы.

Требования к первичной и повторной прокачке (ОТД 3.2.P.2.4)

При изучении первичной прокачки необходимо провести исследование с целью обоснования указанного в информации о препарате для ингаляций количества высвобождений, которые необходимо произвести впустую (высвобождение для прокачки) перед первым использованием препарата для ингаляций потребителем. Для определения влияния положения до начала исследования контейнеры препарата для

ингаляций необходимо хранить в различных положениях. Перед проведением исследования необходимо указать и обосновать продолжительность хранения контейнеров препарата для ингаляций.

При изучении повторной прокачки следует определить необходимое количество высвобождений для прокачки, чтобы последующие дозы укладывались по показателю однородности доставляемых доз в предельные значения, указанные в спецификации на препарат для ингаляций.

Необходимо представить инструкции по прокачке медицинскому работнику и потребителю.

Повторная прокачка контейнера (ОТД 3.2.P.2.4)

Необходимо провести испытание на обоснованность продолжительности хранения препарата для ингаляций в отсутствие применения (после первичной прокачки) до повторной прокачки в соответствии с рекомендациями, приведенными в информации о препарате для ингаляций, а также на требуемое количество повторных высвобождений для прокачки. Для определения влияния положения до начала исследования контейнеры необходимо хранить в различных положениях. Необходимо также предусмотреть испытание препаратов для ингаляций на различных стадиях жизни контейнера. Необходимо использовать множественные точки. Следует определить необходимое количество повторных высвобождений для прокачки, чтобы последующие дозы укладывались по однородности доставляемых доз в предельные значения, указанные в спецификации на препарат для ингаляций. Необходимо представить инструкции по повторной прокачке, включая рекомендации по положению при хранении медицинскому работнику и потребителю.

Требования к очистке (ОТД 3.2.P.2.4)

Для обоснования рекомендуемых инструкций по очистке, представляемых медицинскому работнику и потребителю (включая метод и частоту), необходимо представить данные об однородности доставляемой дозы и респираторной фракции или распределении по размеру капель. Исследование необходимо провести в условиях применения пациентами в соответствии с инструкциями по прокачке, интервалами дозирования и типичным режимом дозирования.

Функциональные характеристики при низких температурах (ОТД 3.2.P.2.4)

Необходимо провести испытания с целью определения влияния хранения при низкой температуре на функциональные характеристики препарата для ингаляций. Контейнеры необходимо хранить в различных положениях не менее 3 часов при температуре ниже температуры замерзания (0 °C), а затем немедленно подвергнуть их испытанию.

Следует определить необходимое количество высвобождений, чтобы последующие дозы укладывались в предельные значения, указанные в спецификации на лекарственный препарат по однородности доставляемых доз и респираторной

фракции. Если препарат для ингаляций не выдерживает испытание (например, количество необходимых повторных высвобождений для прокачки превышает количество, указанное в информации о препарате для ингаляций), следует провести дополнительное испытание с целью определения метода и продолжительности, необходимых для достаточного согревания контейнеров, для достижения удовлетворительных функциональных характеристик препарата для ингаляций.

Необходимо представить медицинскому работнику и потребителю информацию по применению препарата для ингаляций при низких температурах. Если такое испытание не проведено, необходимо представить сведения о способе и продолжительности согревания контейнера. Альтернативные подходы к препаратам для ингаляций, не переносящим низкие температуры, требуют полного обоснования.

Функциональные характеристики при температурной цикличности (ОТД 3.2.P.2.4)

Необходимо провести испытания с целью определения влияния температурной цикличности на функциональные характеристики препарата для ингаляций. Контейнеры необходимо хранить в различных положениях, чередуя рекомендуемые условия хранения и хранение при температуре ниже температуры замерзания (0 °C).

В отношении суспензий необходимо предусмотреть исследование с чередованием рекомендуемых условий хранения и хранение при высокой температуре (например, 40 °C), которое допускается проводить вместе с исследованием по смене низких температур. Продолжительность хранения должна составлять не менее 24 часов при каждом условии хранения. Контейнеры необходимо хранить при каждом условии не менее 5 раз.

Контейнеры необходимо осмотреть на предмет видимых дефектов и провести испытания таких показателей, как скорость утечки, потеря в массе, однородность доставляемых доз, респирабельная фракция, родственные вещества и содержание влаги. Все отклонения от исходных результатов необходимо оценить с точки зрения их значимости.

Влияние влажности окружающей среды (ОТД 3.2.P.2.4)

В процессе разработки препарата для ингаляций необходимо определить влияние влажности окружающей среды на функциональные характеристики препарата для ингаляций. В отношении предварительно дозированных препаратов, заключенных в капсулы, необходимо отдельно изучить хрупкость капсул в различных условиях влажности окружающей среды.

Устойчивость (робастность) (ОТД 3.2.P.2.4)

Необходимо изучить эксплуатационные характеристики препарата для ингаляций в условиях, имитирующих их применение пациентами. К ним относится активация устройства для доставки с частотой, обозначенной в информации о препарате для ингаляций.

При определении устойчивости необходимо предусмотреть изучение влияния переноса устройства для доставки в процессе применения на другой контейнер и изучение влияния имитации падения устройства для доставки, а также определить надежность запирающего механизма (при наличии).

Необходимо подтвердить вибрационную стабильность порошковых смесей при транспортировке и применении. Значительные колебания доставляемой дозы и (или) респираторной фракции необходимо всесторонне проанализировать с позиции безопасности и эффективности препарата для ингаляций.

Разработка устройства для доставки (ОТД 3.2.P.2.4 и 3.2.R)

Необходимо описать разработку устройства для доставки. В процессе разработки следует проанализировать все изменения дизайна (например, изменение материалов компонентов) и (или) процесса производства устройства для доставки (например, укрупнение однокамерного устройства до многокамерного) с позиций влияния на функциональные характеристики препарата для ингаляций (например, доставляемую дозу, респираторную фракцию). Если в клинических исследованиях использовались устройства-прототипы, необходимо представить соответствующие данные, подтверждающие эквивалентность прототипа (прототипов) препарату для ингаляций, выпускаемому в обращение на территориях государств-членов.

Для порошковых ингаляторов с дозирующим устройством необходимо подтвердить наличие мер безопасности, предотвращающих случайное многократное дозирование и последующее вдыхание пациентом.

В отношении управляемых дыханием (активируемых вдохом) устройств для доставки (распыления) необходимо представить данные, подтверждающие, что все целевые группы пациентов способны инициировать работу устройства для доставки. Это можно оценить в рамках клинической программы в ходе исследований использования устройства для доставки пациентами. В рамках программы разработки устройства для доставки необходимо подробно описать активацию пускового механизма.

Каждый порошковый ингалятор с дозирующим устройством должен иметь счетчик или иной индикатор заполнения, чтобы дать пациенту указания о том, когда было достигнуто количество высвобождений, обозначенное в информации о препарате для ингаляций. Рекомендуется также включение счетчиков доз в другие многодозовые препараты для ингаляций.

Эффективность консерванта (ОТД 3.2.P.2.5)

В отношении препаратов для ингаляций, содержащих консервант, необходимо провести испытание, подтверждающее эффективность консерванта.

С о в м е с т и м о с т ь

(ОТД 3.2.P.2.6)

Если препарат для ингаляций подлежит разведению перед введением, необходимо подтвердить его совместимость со всеми растворителями в диапазоне предлагаемых разведений, указанных в информации о препарате для ингаляций. Такие исследования следует проводить в том числе с состаренными образцами, они должны охватывать срок хранения (годности) разведенного препарата, указанный в информации о препарате для ингаляций. Если согласно информации о препарате для ингаляций допускается его одновременное применение с другими лекарственными препаратами, необходимо подтвердить его совместимость с такими лекарственными препаратами, включая лекарственные препараты для лечения основного заболевания и иные одновременно принимаемые лекарственные препараты.

Необходимо провести испытания на такие показатели, как рН, распределение по размеру капель, скорость выхода препарата из устройства для доставки (распыления) и общий выход препарата для ингаляций из устройства для доставки (распыления), оценить возможность образования осадка. При этом отличия от оригинального препарата для ингаляций необходимо оценить с точки зрения их значимости.

2. Назальные препараты

Для установления характеристик назальных препаратов, как правило, проводятся испытания, указанные в таблице 2. При этом разные виды назальных препаратов требуют проведения разных испытаний.

Таблица 2

Исследования по фармацевтической разработке назальных препаратов

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозовые капли	многодозовые капли	однодозовые спреи	многодозовые дозированные спреи	недозированные спреи
Установление физических характеристик	да ¹	да	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹
Обоснование минимального объема заполнения (массы заполнения)	да	да	да	да	да	да	да
Экстрагируемые вещества и вымываемые вещества	да	нет	да	да	да	да	да
Однородность доставляемой дозы в период	да	да	нет	нет	нет	да	нет

использования контейнера							
Распределение частиц (капель) по размеру	да	да	нет	нет	да	да	да
Оседание в пусковом механизме (мундштуке)	да	да	нет	нет	да	да	да
Требования к встряхиванию	да ¹	нет	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹
Требования к первичной и повторной прокачке	да	нет	нет	нет	да	да	да
Требования к очистке	да	да	нет	да	нет	да	да
Функциональные характеристики при низких температурах	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Функциональные характеристики при температурной цикличности	да	нет	нет	нет	да	да	да
Влияние влажности окружающей среды	да	да	нет	нет	нет	нет	нет
Устойчивость (робастность)	да	да	да	да	да	да	да
Разработка устройства для доставки	да	да	да	да	да	да	да
Эффективность консерванта	нет	нет	да ²	да ²	да ²	да ²	да ²
Определение выхода содержимого упаковки	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да

1 В отношении суспензий.

2 При наличии консерванта.

Исследования по фармацевтической разработке необходимо проводить в соответствии с разделом IV настоящего Руководства, за исключением испытаний на респирабельную фракцию.

Должна быть представлена полная характеристика назального препарата в отношении распределения частиц (капель) по размеру. Следует подтвердить, что оседание назального препарата ограничивается носовой полостью (например, продемонстрировать, что размер большинства частиц (капель) превышает 10 микрон).

V. Производство лекарственного препарата

Для полной характеристики лекарственного препарата информация о составе должна содержать данные о концентрации действующего вещества в готовой форме, его номинальном количестве и целевом доставляемом количестве.

Для каждой дозировки и каждой системы упаковки (укупорки) (различных в том числе по количеству доставляемых доз) необходимо описать процесс производства лекарственного препарата, включая операции по фасовке и упаковке.

Процесс производства лекарственного препарата необходимо валидировать в целях обеспечения однородности состава на протяжении процесса заполнения в ходе рутинного производства и включить в него контроль диапазона номинальных объемов или масс содержимого и надлежащей укупорки (например, размеры краев аэрозольного контейнера, распылительного устройства, а также испытания на утечку аэрозолей, укупоривание блистеров порошковых ингаляторов, измерение крутящего момента винтовых насосов).

Лекарственный препарат должен также подвергаться внутрипроизводственному контролю с целью испытания функциональных характеристик механизма высвобождения (например, масса выпускаемой дозы) для каждой единицы продукта (если применимо).

Если для аэрозолей предусматривается время достижения равновесия перед испытанием на высвобождение, его необходимо включить в спецификацию и обосновать вместе с другими аспектами процесса производства.

VI. Вспомогательные вещества

Помимо обычных фармакопейных требований в спецификацию следует включить информацию о дополнительных испытаниях для установления характеристик используемого материала. В отношении порошковых ингаляторов такими испытаниями являются испытания по установлению характеристик вспомогательных веществ, а также подходящие многоточечные испытания по установлению размера частиц вспомогательного вещества (вспомогательных веществ) (например, лактозы) или размера гранул вспомогательных веществ и (или) действующего вещества. Допустимые нормы для этих испытаний необходимо устанавливать в соответствии с результатами анализа серий, использованных для производства лекарственного препарата для исследований *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических), при

этом для подтверждения регламентируемых норм допускается использование данных испытаний *in vitro*, полученных с использованием каскадного импактора (импинджера).

Для контроля других физических параметров можно указать в спецификации категории каждого используемого материала. В отношении вспомогательных веществ, обладающих физическими свойствами, которые с трудом поддаются контролю (однако значимы для функциональных характеристик лекарственного препарата), может потребоваться ограничение источника их получения одним валидированным поставщиком. В качестве альтернативы допускается показать пригодность различных поставщиков, опираясь на результаты испытаний *in vitro* готового препарата, полученного с использованием различных серий лекарственного препарата из каждого источника. При выполнении этих условий включать в спецификацию какие-либо параметры помимо распределения по размеру частиц (если применимо) не требуется.

Кроме того, целесообразно предусмотреть контроль микробиологической чистоты используемых вспомогательных веществ и при необходимости привести обоснование непроведения рутинных испытаний на микробиологическую чистоту.

1. Фармакопейные вспомогательные вещества

Хорошо изученные вспомогательные вещества, применяемые в составе лекарственных препаратов, подвергаются испытаниям в соответствии с Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов. Допускается использовать их без представления данных о безопасности самого вспомогательного вещества при условии, что используемые количества являются стандартными для данного пути введения. Любое вспомогательное вещество в составе лекарственных препаратов, которое не является хорошо изученным, требует подтверждения безопасности нового пути введения, и может быть обсуждено с уполномоченным органом государства-члена.

2. Вспомогательные вещества, не включенные в Фармакопею Союза (фармакопеи государств-членов)

Вспомогательные вещества, качество которых не регламентируется фармакопейными статьями, должны быть безопасными при ингаляционном или назальном пути введения. Основываясь на результатах анализа серий лекарственного препарата, использованных в исследованиях безопасности, необходимо подобрать включаемые в спецификацию испытания и допустимые нормы для вспомогательных веществ, особенно в отношении чистоты. В дополнение к спецификации может также потребоваться информация о производителе вспомогательного вещества, которая должна быть предварительно согласована с уполномоченными органами государств-членов.

VII. Спецификация (спецификации) на лекарственный препарат

Настоящий раздел содержит информацию о включаемых в спецификацию испытаниях, специфичных для лекарственного препарата. Стандартные испытания лекарственного препарата, результаты которых включаются в спецификацию (

например, идентификация (подлинность), испытание на наличие родственных примесей, продуктов деградации, количественное определение действующего вещества (рН), не описаны в настоящем разделе, однако информацию о них также необходимо включать в спецификацию. Для этого следует руководствоваться другими актами, входящими в право Союза, или законодательством государств-членов в сфере обращения лекарственных средств.

На основании фактических диапазонов вариации серий лекарственного препарата, подтвердивших приемлемость своих функциональных характеристик *in vivo*, а также предполагаемого назначения лекарственного препарата необходимо установить критерии приемлемости (допустимые нормы).

Целесообразно также учесть возможность влияния процесса производства и данные исследования стабильности. Кроме того, возможны различающиеся предельные значения при выпуске лекарственного препарата и на конец срока его хранения (годности), которые необходимо описать и обосновать. При составлении спецификаций, проведении испытаний при выпуске и на конец срока хранения (годности) лекарственного препарата, а также периодических испытаний следует учитывать Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденные Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69, и требования руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утверждаемого Комиссией.

1. Препараты для ингаляций

Перечень испытаний, включаемых в спецификацию на препараты для ингаляций, приведен в таблице 3. При этом не каждый тип препаратов для ингаляций требует проведения всех видов испытаний.

Таблица 3

Испытания, включаемые в спецификацию на препараты для ингаляций

Испытания, включаемые в спецификацию на препараты для ингаляций	Аэрозоли дозированные	Порошки		Жидкости для ингаляций		Неаэрозольные дозированные препараты для ингаляций
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однодозовые	многодозовые	
Описание	да	да	да	да	да	да
Количественное определение	да	да	да	да	да	да
Содержание влаги	да ¹	да	да	нет	нет	да ¹
Средняя доставляемая доза	да	да	да	нет	нет	да

Однородность доставляемых доз	да	да	да	нет	нет	да
Однородность дозированных единиц	нет	нет	да	да	нет	нет
Респирабельная фракция	да	да	да	да ²	да ²	да
Скорость утечки (герметичность)	да	нет	нет	нет	нет	нет
Микробиологическая чистота	да	да	да	да	да	да
Стерильность	да ³	да ³	да ³	да ³	да ³	да ³
Вымываемые вещества	да	нет	нет	да	да	да
Содержание консерванта	нет	нет	нет	да ⁴	да ⁴	да ⁴
Количество высвобождений на контейнер (количество доз)	да	да	нет	нет	нет	да

1 Допустимо не включать, если содержание влаги не влияет на характеристики препарата для ингаляций.

2 Для суспензий, с испытанием на небулайзерах, предусмотренных в информации о препарате для ингаляций, если не указано иное.³ Если препарат для ингаляций стерилен.

4 При наличии консерванта.

Описание

Необходимо представить описание как готовой формы, так и всего устройства для доставки (например, включая механизм приведения в действие), если применимо. Следует описать первичную упаковку жидкостей для ингаляций (например, прозрачный контейнер из полиэтилена низкой плотности).

Количественное определение

Необходимо определить количество действующего вещества на единицу дозы, массы или объема препарата для ингаляций. Для однократных препаратов для ингаляций количество действующего вещества должно быть указано в расчете на 1 дозу. В отношении препаратов для ингаляций применяются допустимые стандартные нормы количественного определения, указанные в Фармакопее Союза или в фармакопеех государств-членов.

Содержание влаги

Предел содержания влаги следует устанавливать на основании результатов исследования стабильности. Если результаты стабильны на протяжении срока

хранения препарата для ингаляций или какие-либо изменения в содержании влаги не приводят к изменениям любых других параметров, испытание из спецификации допускается исключить.

Средняя доставляемая доза

Необходимо определить количество действующего вещества в одной доставляемой дозе путем расчета среднего значения по результатам испытания на однородность доставляемой дозы с необходимыми корректировками для преобразования количества "на дозу" в количество "на высвобождение". Допустимые нормы $\pm 15\%$ от указанного значения на этикетке.

Однородность доставляемых доз

Испытание на однородность доставляемых доз необходимо проводить в соответствии с методом, предусмотренным Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов, либо согласно валидированной альтернативной методике. Применяемые предельные значения однородности доставляемых доз должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза или фармакопей государств-членов, либо требованиям по величине допусков результатов определения вариабельности однородности доставляемых доз для каждого устройства для доставки (распыления) в отдельности и между устройствами для доставки (распыления).

Для готовых лекарственных форм, представляющих собой растворы, при представлении обоснования допускается использовать однородность массы доставляемых доз взамен однородности содержания доставляемых доз.

Однородность дозированных единиц (однородность содержания)

Однородность содержания должна быть определена с помощью образцов, полученных из контейнеров в соответствии с информацией о препарате для ингаляций. Необходимо обосновать допустимые предельные значения, принимая во внимание требования Фармакопеи Союза или фармакопей государств-членов.

При представлении обоснования для готовых лекарственных форм, представляющих собой растворы, допускается проводить испытание на однородность массы доставляемых доз взамен испытания на однородность содержания.

Респирабельная фракция

Определение величины респирабельной фракции необходимо проводить, используя валидированный метод на основе каскадного импактора или импинджера или валидированный альтернативный метод. В целом допустимо установить верхний и нижний пределы результатов объединенных каскадов по размеру частиц с диаметром менее чем 5 мкм, однако при наличии достаточного обоснования допустимы другие пределы. Предпочтительно определять массу действующего вещества, а не процент высвобождения дозы (или иной производный параметр). Такие дополнительные критерии, как групповые каскады или предельные значения масс-медианного аэродинамического диаметра и (или) геометрического стандартного отклонения,

целесообразно применять если респирабельной фракции недостаточно для полной характеристики распределения частиц по размеру в терапевтической дозе. В случае значимости фракции частиц, превышающих 5 мкм в диаметре, для терапевтического индекса препарата для ингаляций, может потребоваться контроль распределения по размеру частиц, превышающих 5 мкм в диаметре.

Предельные значения необходимо устанавливать для доставляемой и основной дозы в соответствии с величиной респирабельной фракции для серий препаратов для ингаляций, использованных в опорных и (или) сравнительных клинических исследованиях *in vivo*.

Скорость утечки (герметичность)

В спецификацию необходимо включить испытание и предельные значения скорости утечки (герметичности).

Микробиологическая чистота

Испытания на микробиологическую чистоту необходимо проводить в соответствии с методом, предусмотренным Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов.

Стерильность

Необходимо провести испытание на стерильность в соответствии с методом, предусмотренным Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов.

Экстрагируемые вещества и вымываемые вещества

В зависимости от результатов исследования по фармацевтической разработке препарата для ингаляций на экстрагируемые вещества и вымываемые вещества, в особенности результатов оценки их безопасности, принимается решение о включении или невключении в спецификацию испытания и квалифицированных норм содержания экстрагируемых веществ и вымываемых веществ.

Содержание консерванта

Необходимо провести количественное определение консерванта.

Количество высвобождений на контейнер (количество доз)

Необходимо подтвердить, что количество высвобождений на контейнер не меньше количества высвобождений, указанного в информации о препарате для ингаляций.

2. Назальные препараты

Перечень испытаний, сведения о которых включаются в спецификацию на назальные препараты, приведен в таблице 4. При этом не каждый тип назальных препаратов требует проведения всех видов испытаний. Испытания необходимо проводить в соответствии с описаниями, приведенными в пунктах 82 – 101 настоящего Руководства, дополнив их испытанием на распределение частиц (капель) по размеру, если применимо.

Испытания, включаемые в спецификацию на назальные препараты

Испытания, включаемые в спецификацию на назальный препарат	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозовые капли	многодозовые капли	однодозовые спреи	многодозовые дозированные спреи	многодозовые недозированный спреи
Описание	да	да	да	да	да	да	да
Количественное определение	да	да	да	да	да	да	да
Содержание влаги	да	да	нет	нет	нет	нет	нет
Средняя доставляемая доза	да	да	нет	да	нет	да	нет
Однородность доставляемых доз	да	да	нет	да	нет	да	нет
Однородность дозированных единиц	нет	нет	да	нет	да	нет	нет
Скорость утечки (герметичность)	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Микробиологическая чистота	да	да	да	да	да	да	да
Стерильность	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹	да ¹
Содержание консерванта	нет	нет	да ²	да ²	да ²	да ²	да ²
Количество высвобождений (количество доз)	да	да	нет	нет	нет	да	нет
Распределение частиц (капель) по размеру	да	да	нет	нет	да	да	да
Процент выхода содержимого упаковки	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
Объем содержимого упаковки	нет	нет	да	да	нет	нет	нет

1 Если препарат стерилен.

2 При наличии консерванта.

Распределение частиц (капель) по размеру

Испытание необходимо проводить, используя валидированный метод (например, каскадный импактор или для растворов – лазерную дифракцию). Ограничения необходимы для допустимого диапазона медианного диаметра частиц (капель) и для

частиц (капель) размером до 10 мкм. Допустимые нормы для медианного диаметра и частиц (капель) размером до 10 мкм должны быть установлены в соответствии с результатами анализа серий назальных препаратов, использованных в опорных и (или) сравнительных клинических исследованиях *in vivo*.

VIII. Система упаковки (укупорки) лекарственного препарата

В дополнение к стандартным испытаниям системы упаковки (укупорки), включаемым в спецификацию, спецификации должны включать в себя дополнительные испытания с целью подтверждения воспроизводимости доставки действующего вещества с помощью устройства для доставки (распыления) (если применимо). Например, для аэрозолей для ингаляций дозированных или аэрозолей назальных дозированных спецификации должны включать в себя такие испытания, как масса отдельной доставляемой дозы для аэрозолей, а также информацию о длине и диаметре отверстия пускового механизма.

Необходимо представить состав всех компонентов системы упаковки (укупорки), которые должны соответствовать определенным стандартам (в том числе Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов) для своего целевого назначения.

В отношении покрытых оболочкой емкостей и (или) клапанов необходимо описать полный состав оболочки и процедуру (включая контроль процесса) покрытия оболочкой.

В отношении нефармакопейных компонентов в дополнение к использованному полимеру необходимо также описать все остальные добавленные вещества.

IX. Устройства для доставки (распыления), включая спейсеры и удерживающие камеры

Для всех устройств для доставки (распыления) необходимо представить данные, подтверждающие сведения, включенные в общую характеристику лекарственного препарата для ингаляций и назальных лекарственных препаратов и листок-вкладыш для пациента в отношении срока хранения устройства (до его применения и в процессе его применения), условий хранения (если это имеет значение) и количества допустимых заправок (если применимо).

Если для введения лекарственного препарата определенной группе пациентов (например, для введения высокодозовых стероидов детям) требуется спейсер или удерживающая камера, их использование необходимо валидировать.

Значимые сведения о спейсере или удерживающей камере необходимо привести в общей характеристике лекарственного препарата.

Пригодность спейсера должна быть подтверждена испытаниями *in vitro* и клиническими исследованиями. Также все эффекты от применения устройств (например, сокращение количества крупных частиц) необходимо подтвердить данными испытаний *in vitro*.

X. Стабильность лекарственного препарата

Испытания стабильности лекарственного препарата необходимо проводить в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. При необходимости также контролируют потерю в массе.

В случае влияния положения лекарственного препарата при хранении на его функциональные характеристики (например, аэрозоля для ингаляций дозированной), в целях определения влияния положения контейнеры необходимо хранить в различных положениях в ходе исследования. По каждому положению данные представляются отдельно.

Если лекарственный препарат включает вторичную упаковку в целях защиты его от света и (или) влажности (например, порошковые ингаляторы, обернутые фольгой), срок, в течение которого лекарственный препарат допускается применять после снятия защитной упаковки, необходимо подтвердить результатами изучения его стабильности. Исследования должны включать извлечение лекарственного препарата из защитной упаковки ближе к концу срока хранения и его испытание после экспозиции в соответствии со спецификацией. Например, если применение лекарственного препарата необходимо осуществить в течение трех месяцев после извлечения из защитной упаковки (в соответствии с информацией о лекарственном препарате), его необходимо извлечь из защитной упаковки за три месяца до конца срока хранения и испытать в конце срока хранения.

Потребителю должна быть предоставлена информация о применении лекарственного препарата после извлечения из защитной упаковки.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Руководству по качеству лекарственных
препаратов для ингаляций
и назальных лекарственных препаратов

ТРЕБОВАНИЯ

к исследованиям по фармацевтической разработке воспроизведенных лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов

I. Общие положения

Настоящие Требования определяют особенности проведения исследований по фармацевтической разработке воспроизведенных лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (далее – лекарственные препараты).

Воспроизведенные лекарственные препараты должны быть аналогичны оригинальному (референтному) лекарственному препарату. Терапевтическую

эквивалентность по отношению к оригинальному (референтному) лекарственному препарату необходимо подтвердить результатами испытаний *in vitro* и (или) исследований *in vivo* в соответствии с руководством по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких у взрослых и детей, утверждаемым Евразийской экономической комиссией. Во всех случаях сопоставимость воспроизведенного и оригинального (референтного) лекарственных препаратов необходимо подтверждать в условиях испытаний *in vitro* в соответствии с настоящими Требованиями.

II. Лекарственные препараты для ингаляций

В отношении аэрозолей для ингаляций дозированных, порошковых ингаляторов с дозирующим устройством и дозирующих небулайзеров необходимо представить данные *in vitro* испытаний о воспроизведенном лекарственном препарате для ингаляций (далее – препарат для ингаляций) в сравнении с оригинальным (референтным) препаратом для ингаляций, о полном профиле распределения частиц по размеру на отдельном каскаде с использованием каскадного импактора (импинджера). Если есть зависимость от скорости потока, необходимо испытать диапазоны скоростей потока. Кроме того, необходимо сравнить доставляемую дозу. В отношении жидкостей для ингаляций полное распределение по размеру капель воспроизведенного препарата для ингаляций необходимо сравнить с оригинальным (референтным) препаратом для ингаляций с использованием такого валидированного метода, как лазерная дифракция. Кроме того, необходимо сравнить скорость выхода и общий выход действующего вещества. Если применимо, аэрозоль необходимо получить с помощью небулайзерных систем в условиях *in vivo*.

В отношении воспроизведенных растворов для ингаляций, имеющих тот же качественный и количественный состав по отношению к оригинальному препарату для ингаляций, сравнение допускается не проводить.

В отношении суспензий для ингаляций необходимо провести сравнение распределения частиц по размеру на отдельных каскадах.

При выявлении различий сверх нормальной аналитической вариабельности необходимо представить обоснование того, что такие различия не приведут к различиям в характеристиках поступления и (или) абсорбции.

В отношении серий, использованных *in vivo*, данные могут быть ограничены или могут отсутствовать. При этом в отношении некоторых разделов, касающихся фармацевтической разработки препарата для ингаляций, и раздела, касающегося вспомогательных веществ, приводятся следующие пояснения:

однородность доставляемой дозы и респирабельная фракция в диапазоне скоростей потоков, создаваемых пациентом, – если исследования *in vivo* не проведены, необходимо обосновать изученный диапазон скоростей потока;

распределение частиц (капель) по размеру – если исследования *in vivo* не проведены, результаты анализа серий, отражающих коммерческий процесс (например, в отношении размера серии, метода производства препарата для ингаляций и устройства), необходимо сравнить с сериями, использованными для обоснования эквивалентности *in vitro*;

скорость доставки действующего вещества и общее доставляемое количество – если исследования *in vivo* не проведены, результаты анализа серий, отражающих коммерческий процесс, необходимо сравнить с сериями, использованными для обоснования эквивалентности *in vitro*;

фармакопейные вспомогательные вещества – если исследования *in vivo* не проведены, все предельные значения для значимых параметров (распределение частиц по размеру и форма носителя для порошковых препаратов для ингаляций) должны основываться на сериях, использованных для подтверждения эквивалентности *in vitro*;

экстрагируемые вещества и вымываемые вещества – оценка безопасности может также основываться на сравнительном профиле воспроизведенного и оригинального (референтного) препаратов для ингаляций, если это обосновано составом упаковки.

III. Назальные лекарственные препараты

В отношении воспроизведенных назальных лекарственных препаратов (далее – назальные препараты), которые должны быть аналогичны оригинальному назальному препарату, исследования, необходимые для подтверждения терапевтической эквивалентности, могут зависеть от фармакологического действия (местного или системного). Исследования проводятся в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85, и руководством по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, биоэквивалентности липосомальных препаратов, биоэквивалентности кортикостероидов для местного применения в дерматологии, утверждаемым Евразийской экономической комиссией.

В отношении назальных спреев необходимо представить в полном объеме сравнительные данные о воспроизведенном и оригинальном назальных препаратах относительно распределения капель по размеру с использованием такого валидированного метода, как лазерная дифракция. Кроме того, необходимо сравнить доставляемую дозу назальных спреев и назальных порошков.

В отношении назальных капель необходимо представить результаты сравнения объема капель воспроизведенного и оригинального (референтного) назальных препаратов.

При выявлении различий сверх нормальной аналитической вариабельности необходимо представить обоснование того, что такие различия не приведут к различиям в характеристиках поступления и (или) абсорбции.

В отношении серий, использованных *in vivo*, данные могут быть ограничены или могут отсутствовать. В отношении экстрагируемых веществ и вымываемых веществ, распределения капель по размеру и используемых вспомогательных веществ применимы положения пункта 4 настоящих Требований.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Руководству по качеству лекарственных
препаратов для ингаляций
и назальных лекарственных препаратов

ТРЕБОВАНИЯ к информации для потребителей и медицинских работников

I. Общие положения

Настоящие Требования устанавливают особенности включения в общую характеристику лекарственного препарата информации, специфичной для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов. В настоящих Требованиях информация, необходимая для включения в общую характеристику лекарственного препарата, приведена в соответствии со структурой общей характеристики лекарственного препарата, утвержденной Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88 "Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения" (далее – общая характеристика лекарственного препарата).

II. Препараты для ингаляций

1. Качественный и количественный состав (раздел 2 общей характеристики лекарственного препарата)

В отношении аэрозолей для ингаляций дозированных, порошков для ингаляций с дозирующим устройством и дозирующих небулайзеров количество высвобождаемого

действующего вещества можно выразить в расчете на выход из дозатора (отмеренная доза) или на выход из распылителя (целевая доставляемая доза).

В отношении всех препаратов для ингаляций, содержащих новые действующие вещества, и препаратов, содержащих известные действующие вещества, впервые используемые в составе препаратов для ингаляций, необходимо указывать доставляемую дозу или альтернативную характеристику (например, респирабельную фракцию), если альтернативная характеристика согласована уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены).

В отношении зарегистрированных препаратов для ингаляций необходимо следовать действующей в каждом государстве-члене практике. При этом необходимо четко отразить, соответствует ли указываемое количество отмеренной дозе (вне клапана), доставляемой дозе (вне пускового механизма) или согласованной альтернативной характеристике.

2. Режим дозирования и способ применения (раздел 4.2 общей характеристики лекарственного препарата)

Поскольку для разных препаратов для ингаляций, содержащих одинаковое действующее вещество, может быть указана одинаковая отмеренная или целевая доставляемая доза, но при этом они могут иметь разное терапевтическое действие из-за различий в величине респирабельной фракции по сравнению с величиной респирабельной фракции у оригинального (референтного) препарата для ингаляций, необходимо четко указать, что препарат для ингаляций не является заменяемым другими лекарственными препаратами.

В информации о препарате для ингаляций необходимо четко указать следующие сведения (если применимо):

требования к встряхиванию;

применение при низких температурах;

необходимость в прокачке и повторной прокачке;

влияние скорости доставки на функциональные характеристики препарата;

положение ингалятора в процессе ингаляции;

использование специфического спейсера (удерживающей камеры);

ж) требования к очистке, включая указания для специфического спейсера (удерживающей камеры).

В отношении жидкостей для ингаляций необходимо указать небулайзерную систему (небулайзерные системы) и условия, которые подтвердили свою

эффективность и безопасность *in vivo*, включая сведения о распределении капель по размеру, скорости доставки и целевое доставляемое количество действующего вещества.

3. Особые меры предосторожности при хранении (раздел 6.4 общей характеристики лекарственного препарата)

В отношении аэрозолей для ингаляций дозированных в информацию о препарате необходимо включить следующее указание: "Емкость содержит жидкость под давлением. Не подвергать воздействию температур выше 50 °С. Не прокалывать емкость".

III. Назальные препараты

1. Качественный и количественный состав (раздел 2 общей характеристики лекарственного препарата)

В отношении аэрозолей назальных дозированных, спреев назальных дозированных и назальных порошков количество высвобождаемого действующего вещества можно выразить как количество, которое должно высвободиться из клапана (отмеренная доза), или как количество, которое должно высвободиться из пускового механизма (целевая доставляемая доза).

В отношении всех назальных препаратов, содержащих новые действующие вещества, и назальных препаратов, содержащих известные действующие вещества, впервые используемые в составе назальных препаратов, необходимо указывать доставляемую дозу.

В отношении зарегистрированных назальных препаратов необходимо следовать действующей в каждом государстве-члене практике. При этом необходимо четко отразить, соответствует ли указываемое количество отмеренной дозе (вне клапана) или доставляемой дозе (вне пускового механизма).

В отношении назальных капель необходимо указать количество действующего вещества в капле.

2. Режим дозирования и способ применения (раздел 4.2 общей характеристики лекарственного препарата)

В информации о назальном препарате необходимо четко указать следующие сведения (если применимо):

- требования к встряхиванию;
- применение при низких температурах;
- необходимость в прокачке и повторной прокачке;

требования к очистке.

3. Особые меры предосторожности при хранении (раздел 6.4. общей характеристики лекарственного препарата)

В отношении аэрозолей назальных дозированных в информацию о препарате необходимо включить следующее указание: "Емкость содержит жидкость под давлением. Не подвергать воздействию температур выше 50 °С. Не прокалывать емкость".

© 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан»
Министерства юстиции Республики Казахстан