

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической
комиссии
от 20 г. №

1

2

3

4

5 РУКОВОДСТВО
6 по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных
7 лекарственных препаратов

7

ВВЕДЕНИЕ

8

9 1. В Руководстве по качеству лекарственных препаратов для
10 ингаляций и назальных лекарственных препаратов (далее –
11 Руководство) приведены требования по качеству лекарственных
12 препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов
13 для включения в регистрационное досье лекарственного препарата

13

14 2. Настоящее Руководство рекомендуется применять юридическим
15 лицам, которые подают заявление на регистрацию лекарственного
16 препарата в Евразийском экономическом союзе (далее – Союз),
17 при проведении экспертизы соответствующих документов, а также для
18 разработчиков лекарственных средств.

18

19 3. Настоящее Руководство рекомендуется применять при
20 проведении научных исследований по разработке лекарственных форм,
21 а также при формировании регистрационных досье.

21

22 4. Настоящее Руководство распространяется на лекарственные
23 препараты для медицинского применения, предназначенные для
24 доставки действующих веществ к легким или к слизистой оболочке
носа с целью обеспечения местного или системного действия. В

25 документе изложены требования к качеству лекарственных препаратов,
26 вводимых в оборот, однако общие принципы, описанные в нем,
27 необходимо учитывать и для препаратов, применяемых в клинических
28 исследованиях. Проведение полного перечня испытаний на всех сериях
29 лекарственного препарата, использованных в клинических
30 исследованиях, не требуется. Вместе с тем, в целях квалификации
31 препарата, предлагаемого для введения в оборот, необходима подробная
32 характеристика серий фармацевтических субстанций и лекарственного
33 препарата, использованных в клинических исследованиях.

34 5. В настоящем Руководстве рассматриваются аспекты качества,
35 касающиеся лекарственных препаратов для ингаляций и назальных
36 лекарственных препаратов, а также вопросы о необходимости изучения
37 безопасности (например, в отношении вспомогательных веществ и
38 вымываемых веществ). Дополнительные аспекты качества (например,
39 примеси, валидация процесса производства, испытание стабильности,
40 спецификации), а также вопросы безопасности и эффективности,
41 описаны в других руководствах.

42 6. В настоящем Руководстве не приводятся рекомендации
43 относительно дизайна исследований по фармацевтической разработке
44 (например, исследований по предварительной прокачке) и
45 аналитическим методикам, используемым преимущественно в
46 отношении лекарственных препаратов для ингаляций и назальных
47 лекарственных препаратов (например, анализ с помощью каскадного
48 импактора). Часть этой информации можно найти в других источниках
49 (Фармакопее Союза, фармакопеех государств – членов Союза (далее
50 соответственно – государства-члены), основных фармакопеех, в

51 соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-
52 членом, стандартах ИСО).

53 7. Вместе с тем, значительное разнообразие лекарственных
54 препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов с
55 точки зрения характеристик лекарственных форм и изделий для
56 доставки, требует проявления определенной гибкости в методологии
57 проведения испытаний.

58 I. Область применения

59 8. Цель настоящего Руководства – рассмотрение вопросов качества
60 при регистрации лекарственных препаратов для ингаляций и назальных
61 препаратов (в том числе воспроизведенных). Кроме того, при принятии
62 решения о внесении изменений в регистрационное досье
63 зарегистрированных лекарственных препаратов для ингаляции и
64 назальных препаратов необходимо учитывать общие принципы,
65 описанные ниже.

66 9. Настоящее Руководство разработано в отношении препаратов,
67 содержащих фармацевтические субстанции синтетического и
68 полусинтетического происхождения. Вместе с тем, описанные ниже
69 общие принципы, необходимо также учитывать в отношении других
70 лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных
71 препаратов.

72 10. В настоящем Руководстве рассматриваются препараты для
73 доставки действующих веществ в легкие, такие как: аэрозоли для
74 ингаляций дозированные, порошки для ингаляций дозированные,
75 жидкие препараты для ингаляций и неаэрозольные лекарственные
76 препараты для ингаляций, аэрозоли назальные дозированные, назальные

77 спреи дозированные, назальные спреи, назальные порошки и назальные
78 капли. Жидкие ингаляционные анестетики, а также назальные мази,
79 кремы и гели не входят в область применения.

80 II. Спецификация на фармацевтическую субстанцию

81 11. Для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных
82 лекарственных препаратов, содержащих фармацевтическую
83 субстанцию, не представляющую собой раствор, на любой из стадий
84 производства лекарственного препарата, а также при его хранении или
85 применении, в спецификацию на фармацевтическую субстанцию
86 необходимо включить испытание на размер частиц и указать
87 допустимые нормы. Необходимо использовать валидированную
88 методику определения размера частиц (например, метод лазерной
89 дифракции), с установленными критериями приемлемости в нескольких
90 точках в диапазоне распределения частиц по размеру.

91 12. Допустимые нормы должны обеспечивать постоянство
92 распределения частиц по размеру в процентах от общего количества
93 частиц в заданном диапазоне размеров. Необходимо четко определить
94 медианный, верхний и (или) нижний пределы размеров частиц.
95 Допустимые нормы необходимо устанавливать исходя из фактического
96 диапазона изменений, учитывая распределение частиц по размеру для
97 серий, показавших приемлемые функциональные характеристики
98 *in vivo*, а также коммерческих серий препарата. Необходимо также
99 учитывать возможности процесса производства и данные по
100 стабильности, при условии надлежащей квалификации предлагаемых
101 допустимых норм.

102 13. Если предложены альтернативные источники
103 фармацевтической субстанции, подтверждение эквивалентности должно
104 включать надлежащее установление физических характеристик и
105 исследования функциональных характеристик *in vitro*

106 II. Фармацевтическая разработка лекарственного препарата

107 14. Исследования фармацевтической разработки проводят с целью
108 определения оптимальной лекарственной формы, производственного
109 процесса, системы укупорки, микробиологических параметров и
110 информации о препарате, которые впоследствии обеспечат приемлемые
111 функциональные характеристики препарата.

112 15. Как правило, фармацевтическая разработка проводится на
113 нескольких сериях и, следовательно, учитывается межсерийная
114 вариабельность результатов. При одной дозировке и одной системе
115 упаковки (укупорки) достаточно провести исследование на двух сериях.
116 Для препаратов, упакованных в системы упаковки (укупорки), которые
117 также служат устройствами для доставки, испытания необходимо
118 проводить на нескольких сериях системы упаковки (укупорки). В
119 случае нескольких дозировок и нескольких вариантов вместимости
120 упаковки, в целях снижения числа необходимых испытуемых образцов,
121 допускается использовать исследования крайних вариантов
122 (брекетинга) и матричного метода (метода группирования или
123 матрицирования). Необходимо представить обоснование.

124 16. Необходимо предоставить достаточную информацию в
125 качестве обоснования к предложенным спецификациям или для того,
126 чтобы обеспечить гарантию того, что функциональные характеристики,
127 которые обычно не подвергаются рутинным испытаниям (например,

128 испытание по прокачке – количество высвобождений, необходимых для
129 заполнения устройства распыления), достаточно изучены.
130 Необязательно испытывать все серии, использованные в клинических
131 исследованиях, однако в целях обоснования спецификации на
132 лекарственный препарат необходимо в достаточной степени
133 охарактеризовать ключевые серии, использованные в опорных
134 клинических исследованиях.

135 17. В случае если описанные испытания не проведены по
136 определенным причинам или параметр установлен другими способами,
137 необходимо представить обоснование.

138 Препараты для ингаляций

139 18. Для установления характеристик лекарственных препаратов
140 для ингаляций, как правило, проводят испытания, включенные в
141 таблицу 1.

142 19. Как указано в таблице 1, разные виды лекарственных
143 препаратов для ингаляций требуют проведения разных испытаний.
144 Вместе с тем, любое из испытаний по разработке применимо к любому
145 препарату в зависимости от информации о препарате (например,
146 испытания на встряхивание для определенных порошковых
147 ингаляторов). В зависимости от эксплуатационных характеристик
148 устройства для доставки, могут потребоваться дополнительные
149 исследования, значимые для функциональных характеристик
150 лекарственного препарата.

151 Таблица 1

152 Исследования по фармацевтической разработке лекарственных
153 препаратов для ингаляций

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли для ингаляций дозированные	Порошки для ингаляций		Жидкие препараты для ингаляций		Неаэрозольные дозированные препараты для ингаляций
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однородные	многодозные	
Установление физических характеристик	Да*	Да	Да	Да*	Да*	Да*
Обоснование минимального объема заполнения	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Экстрагируемые (вымываемые) вещества	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц на период использования контейнера	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в диапазоне скоростей потоков	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Масса мелкодисперсных частиц при использовании спейсера	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Масса мелкодисперсных частиц в одной дозе	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Распределение по размеру частиц (капель)	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли для ингаляций дозированные	Порошки для ингаляций		Жидкие препараты для ингаляций		Неаэрозольные дозированные препараты для ингаляций
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однородные	многодозные	

Оседание в пусковом механизме (мундштук) 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 встряхиванию	Да*	Нет	Нет	Да*	Да*	Да*
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	Да
Устойчивость (робастность)	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли для ингаляций дозированные	Порошки для ингаляций		Жидкие препараты для ингаляций		Неаэрозольные дозированные препараты для ингаляций
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однородные	многодозные	

Разработка изделия для доставки (распыления)	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Эффективность консерванта	Нет	Нет	Нет	Да**	Да**	Да*
Совместимость	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет

154

155 * Для суспензий.

156 ** При наличии в составе консерванта.

157 20. Дополнительные сведения об исследованиях по
158 фармацевтической разработке воспроизведенных препаратов приведены
159 в приложении № 1 к настоящему Руководству.

160 21. В приложении № 2 к настоящему Руководству представлены
161 дополнительные сведения о связи между исследованиями по
162 фармацевтической разработке с информацией для потребителей и
163 медицинских работников.

164 Установление физических характеристик
165 (ОТД 3.2.Р.2.1.1 и 3.2.Р.2.1.2)

166 22. Такие физические характеристики, как растворимость, размер,
167 форма, плотность, шероховатость, заряд и кристаллическая форма
168 действующего вещества и (или) вспомогательных веществ могут влиять
169 на однородность готового препарата и получение готового препарата с
170 постоянными функциональными свойствами. Исследования по

171 разработке должны включать установление физических характеристик
172 фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, значимых
173 по их влиянию на функциональность препарата.

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

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

179 23. Для дозированных аэрозолей для ингаляций и порошков для
180 ингаляций с дозирующим устройством необходимо подтвердить, что
181 минимальный заполняемый объем отдельного контейнера, задаваемый
182 процессом производства лекарственного препарата, достаточен для
183 получения количества активаций дозирующего устройства
184 (распылений, числа доз), указанного в информации о препарате.
185 Количество доз (указанное в информации о препарате) должно
186 соответствовать спецификации на лекарственный препарат, при этом в
187 отношении всех доз должны выполняться требования по показателям
188 «однородность высвобождаемых доз» и «масса мелкодисперсных
189 частиц». Высвобождения, необходимые для прокачки, не принимают в
190 расчет при определении общего количества активаций дозирующего
191 устройства (распылений, числа доз).

192 24. Для предварительно дозированных порошков для ингаляций,
193 допустимые нормы по массе содержимого каждой дозированной
194 единицы, следует обосновывать относительно показателей
195 «однородность высвобождаемых доз» и «масса мелкодисперсных
196 частиц».

197 25. Для предварительно дозированных порошков для ингаляций
198 допустимые нормы по массе содержимого каждой дозированной
199 единицы должны быть оправданы относительно показателей
200 «однородность высвобождаемых доз» и «масса мелкодисперсных
201 частиц». Для жидких лекарственных препаратов для ингаляций,
202 допустимые пределы по объему содержимого устанавливаются,
203 руководствуясь общими принципами.

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

205 26. Для не включенных в Фармакопею Союза или в фармакопеи
206 государств-членов пластиковых и резиновых компонентов системы
207 упаковки (укупорки), которые вступают в контакт с лекарственной
208 формой при хранении (например, клапаны), необходимо провести
209 исследование, с целью установления профиля экстрагируемых веществ.
210 Необходимо представить описание и обоснование дизайна
211 исследований (например, использованные растворители, температура,
212 срок хранения) и их результаты. Следует определить, являются ли
213 какие-либо экстрагируемые вещества также вымываемыми
214 (выделяемыми контейнером) веществами, попадающими в
215 лекарственную форму в конце срока хранения препарата или по
216 достижении точки равновесия, если она наступает быстрее. Профиль
217 вымываемых веществ необходимо также определить в отношении
218 пластиковых и резиновых компонентов системы упаковки (укупорки),
219 включенных в Фармакопею Союза и фармакопеи государств-членов.

220 27. Для соединений, которые являются потенциально
221 вымываемыми веществами, необходимо провести идентификацию или
222 представить экспериментальные данные о невозможности таковой,

223 провести оценку безопасности в соответствии с должным образом
224 установленными, порогами безопасности и включить ссылки на данные,
225 содержащиеся в модуле 4: отчеты о доклинических (неклинических)
226 исследованиях, приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы
227 лекарственных препаратов для медицинского применения,
228 утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии
229 от 3 ноября 2016 г. № 78.

230 28. В зависимости от содержания и типа обнаруженных
231 соединений, необходимо рассмотреть возможность включения
232 испытания и допустимых норм на вымываемые вещества в
233 спецификацию на лекарственный препарат. Если применимо,
234 установить корреляцию между профилями экстрагируемых и
235 вымываемых веществ. Их контроль осуществляется введением
236 испытаний и допустимых норм на экстрагируемые вещества в
237 компонентах, или в сырье, при наличии корреляции между их
238 содержанием в компонентах и в сырье. В случае подтверждения
239 безопасности в отношении вида и содержания обнаруженных
240 вымываемых веществ, рутинный контроль вымываемых веществ не
241 требуется.

242 Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных
243 частиц в период использования контейнера
244 (ОТД 3.2.P.2.4)

245 29. Необходимо провести исследование с целью подтверждения
246 постоянства минимальной высвобождаемой дозы (например, одно или
247 более высвобождений) и массы мелкодисперсных частиц в период
248 использования контейнера начиная с первой дозы (первая доза
249 препарата после прокачки, если лекарственный препарат требует

250 прокачки), вплоть до последней дозы, указанной в информации о
251 препарате. Контейнеры следует использовать и испытывать в
252 соответствии с информацией для пациента, с учетом рекомендаций по
253 хранению, требований к очистке, и минимальному интервалу
254 дозирования. Как правило, необходимо в совокупности испытать, не
255 менее десяти доз из начала, середины и конца использования
256 контейнера.

257 30. Извлеченные дозы должны соответствовать допустимым
258 нормам спецификации на лекарственный препарат по однородности
259 высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц. Результаты,
260 не соответствующие требованиям, должны быть обоснованы.

261 31. Дозы между последней дозой, указанной в информации о
262 препарате, и последней дозой опустошения контейнера (last container
263 exhaustion dose) необходимо испытать на однородность
264 высвобождаемой дозы, определить массу мелкодисперсных частиц и,
265 если применимо, представить информацию о профиле опустошения
266 (убывания). Необходимо изучить, не менее трех контейнеров из двух
267 различных серий. Это испытание допускается не проводить, если
268 контейнер содержит блокирующий механизм, предотвращающий
269 выпуск дозы сверх числа доз, указанных в информации о препарате.

270 Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных
271 частиц в диапазоне скоростей потоков, создаваемых пациентом
272 (ОТД 3.2.P.2.4)

273 32. Необходимо провести исследование с целью подтверждения
274 постоянства минимальной высвобождаемой дозы и массы
275 мелкодисперсных частиц в диапазоне скоростей потоков (через
276 устройство для доставки), достигаемых предполагаемой популяцией

277 пациентов, при постоянном объеме. Диапазон скоростей потоков
278 должен быть обоснован по отношению к результатам клинических
279 исследований и опубликованным данным об одном и том же изделии
280 для доставки. Необходимо исследовать минимальную (например, 10-й
281 процентиль), медианную и максимальную (например, 90-й процентиль),
282 достигаемую скорость.

283 33. В зависимости от результатов этого исследования (например,
284 если минимальная скорость потока не выдает приемлемую дозу),
285 следует рассмотреть вопрос о представлении информации о влиянии
286 скорости потока на функциональные характеристики препарата для
287 специалистов в области здравоохранения.

288 Масса мелкодисперсных частиц при использовании спейсера
289 (удерживающей камеры) (ОТД 3.2.P.2.4)

290 34. Для препаратов для ингаляций, которые могут быть введены с
291 помощью спейсера или удерживающей камеры, необходимо провести
292 исследование с целью определения влияния их использования на массу
293 мелкодисперсных частиц. Если инструкция, сопровождающая спейсер
294 или удерживающую камеру, включает режим очистки в ходе
295 применения (например, еженедельная очистка), необходимо провести
296 определение массы мелкодисперсных частиц до и после очистки
297 спейсера или удерживающей камеры. Определение массы
298 мелкодисперсных частиц, используемое при рутинных испытаниях,
299 допускается модифицировать с целью имитации использования
300 спейсера или удерживающей камеры пациентом (например, 2-х
301 секундная задержка, обычное дыхание). Каждое различие в массе
302 мелкодисперсных частиц необходимо оценить на предмет его

329 соответствии с немодифицированным методом для тех же серий. Все
330 различия следует оценить на предмет их значимости.

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

332 38. Для оценки полного профиля препарата, использовавшегося в
333 исследованиях *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических
334 исследованиях), необходимо предоставить информацию о
335 распределении частиц по размеру на отдельных каскадах для серий,
336 использованных в этих исследованиях, а также информацию для серий,
337 отражающих коммерческий процесс.

338 39. Используя каскадный импактор или импинджер, необходимо
339 на каждом каскаде определить массу действующего вещества и
340 кумулятивную массу частиц, меньших этого каскада. При этом
341 определение доли высвобождаемой дозы или иного производного
342 параметра не рекомендуется, поскольку они могут маскировать
343 вариацию доставляемой дозы. Следует, представлять диаграмму
344 накопительной доли частиц (капель), которая меньше, чем заявляемый
345 диаметр отсечения для каждого из диаметров отсечения частиц. На
346 основании этого можно определить масс-медианный аэродинамический
347 диаметр (ММАД, MMAD) и геометрическое стандартное отклонение,
348 если применимо (в случае одномодального лог-нормального
349 распределения). Необходимо также учитывать поправку (*reconciliation*)
350 на материальный баланс.

351 40. Если предложено несколько разных дозировок, необходимо
352 предусмотреть пропорциональность массы мелкодисперсных частиц и
353 других диапазонов размеров (например, массы, оседающей в сопле
354 импактора).

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

358 Оседание в пусковом механизме (мундштуке) и других частях
359 ингалятора(ОТД 3.2.Р.2.4)

360 42. Необходимо определить количество действующего вещества,
361 оседающее в пусковом механизме и мундштуке, а также, при
362 необходимости, на других частях ингалятора, и, если применимо,
363 подтвердить его согласованность с корректирующим фактором,
364 использованным для обоснования количества вне клапана (или вне
365 изделия для доставки), приведенного в информации о препарате.

366 Скорость доставки действующего вещества и общее доставляемое
367 количество (ОТД 3.2.Р.2.4)

368 43. Чтобы оценить полный профиль доставки препарата,
369 использованного в *in vivo* (опорных и (или) сравнительных
370 клинических) исследованиях, необходимо представить результаты
371 определения скорости доставки действующего вещества и общего
372 доставляемого количества (т.е. общей дозы, доставляемой пациенту)
373 серий, использованных в этих исследованиях. Необходимо
374 использовать валидированный метод (например, имитатор дыхания).
375 Аэрозоль необходимо получить, используя небулайзерную
376 (небулайзерные) систему (системы) и условия, использованные в
377 исследованиях *in vivo*.

378 Требования к встряхиванию (ОТД 3.2.Р.2.4)

379 44. В отношении препаратов, требующих встряхивания перед
380 применением (в соответствии с информацией о препарате), необходимо
381 подтвердить правильность инструкций по встряхиванию,
382 представленных потребителю. Необходимо изучить возможность
383 образования пены и высвобождения неточной дозы вследствие
384 излишнего встряхивания, посредством определения однородности
385 высвобождаемой дозы.

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

387 45. Необходимо провести исследование с целью обоснования
388 количества высвобождений, указанного в информации о препарате,
389 которые необходимо затратить впустую (высвобождение для прокачки)
390 перед первым использованием препарата потребителем. В целях
391 определения влияния положения, до начала исследования контейнеры
392 необходимо хранить в различных положениях. Перед проведением
393 исследования необходимо указать и обосновать продолжительность
394 хранения.

395 46. Следует определить требуемое число высвобождений для
396 прокачки, необходимое для того, чтобы последующие дозы
397 укладывались в предельные значения спецификации на лекарственный
398 препарат по однородности высвобождаемых доз.

399 47. Медицинскому работнику и потребителю необходимо
400 представить инструкции по прокачке.

401 Повторная прокачка контейнера (ОТД 3.2.P.2.4)

402 48. Необходимо провести исследование обоснованности
403 продолжительности хранения препарата в отсутствие применения

404 (после первоначальной прокачки) до повторной прокачки в
405 соответствии с рекомендациями, приведенными в информации о
406 препарате, а также требуемого числа повторных высвобождений для
407 прокачки. В целях определения влияния положения до начала
408 исследования, контейнеры необходимо хранить в различных
409 положениях. Необходимо также предусмотреть испытание препаратов
410 на различных стадиях жизни контейнера. Необходимо использовать
411 множественные точки. Следует определить требуемое число повторных
412 высвобождений для прокачки, необходимое для того, чтобы
413 последующие дозы укладывались в предельные значения спецификации
414 на лекарственный препарат по однородности высвобождаемых доз.
415 Медицинскому работнику и потребителю необходимо представить
416 инструкции по повторной прокачке, включая рекомендации по
417 положению при хранении.

418 Требования к очистке (ОТД 3.2.P.2.4)

419 49. Для обоснования рекомендуемых инструкций по очистке,
420 предоставляемых медицинскому работнику и потребителю (включая
421 метод и частоту), необходимо представить данные об однородности
422 высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц или
423 распределении по размеру капель. Исследование необходимо провести в
424 условиях применения пациентами, в соответствии с инструкциями по
425 прокачке, интервалами дозирования и типичным режимом дозирования.

426 Функциональные характеристики при низких температурах 427 (ОТД 3.2.P.2.4)

428 50. Необходимо провести исследования с целью определения
429 влияния хранения при низкой температуре на функциональные
430 характеристики препарата. Контейнеры необходимо хранить в
431 различных положениях не менее 3 часов при температуре ниже
432 температуры замерзания (0 С), а затем подвергнуть их немедленному
433 испытанию.

434 51. Следует определить требуемое число высвобождений,
435 необходимое для того, чтобы последующие дозы укладывались в
436 предельные значения спецификации на лекарственный препарат по
437 однородности высвобождаемых доз и массе мелкодисперсных частиц.
438 Если препарат не выдерживает испытание (например, число требуемых
439 повторных высвобождений для прокачки превышает число, указанное в
440 информации о препарате), следует провести дополнительное
441 исследование с целью определения метода и продолжительности,
442 необходимых для достаточного согревания контейнеров с целью
443 достижения удовлетворительных функциональных свойств.

444 52. Медицинскому работнику и потребителю необходимо
445 представить информацию по применению при низких температурах.
446 Если такое исследование не проведено, медицинскому работнику и
447 потребителю необходимо представить сведения о способе и
448 продолжительности согревания контейнера. Альтернативные подходы к
449 ингаляционным препаратам, не переносящим низкие температуры,
450 требуют всестороннего обоснования.

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

453 53. Необходимо провести исследования с целью определения
454 влияния температурной цикличности на функциональные
455 характеристики препарата. Контейнеры необходимо хранить в
456 различных положениях, чередуя рекомендуемые условия хранения и
457 температуру ниже температуры заморозания (0 С).

458 54. В отношении суспензий необходимо предусмотреть
459 исследование с чередованием рекомендуемых условий хранения и
460 высокой температуры (например, 40 С), его допускается проводить
461 вместе с исследованием по смене низких температур.
462 Продолжительность хранения должна составлять не менее 24 часов при
463 каждом условии. Контейнеры необходимо хранить при каждом условии
464 не менее пяти раз.

465 55. Контейнеры необходимо осмотреть на предмет видимых
466 дефектов и провести испытания таких показателей, как скорость утечки,
467 потеря в массе, однородность высвобождаемых доз, масса
468 мелкодисперсных частиц, родственные примеси и содержание влаги.
469 Все изменения от исходных результатов необходимо оценить на
470 предмет их значимости.

471 Влияние влажности окружающей среды (ОТД 3.2.Р.2.4)

472 56. В процессе разработки необходимо определить влияние
473 окружающей влаги на функциональные характеристики препарата. Для
474 предварительно дозированных препаратов с использованием капсул
475 необходимо уделить особое внимание хрупкости капсул в различных
476 условиях влажности.

477 Устойчивость (робастность) (ОТД 3.2.Р.2.4)

478 57. Необходимо изучить эксплуатационные характеристики
479 препарата в условиях, имитирующих применение пациентами. К ним
480 относится активация изделия для доставки с частотой, обозначенной в
481 информации о препарате.

482 58. Необходимо предусмотреть перенос изделия для доставки в
483 процессе применения и имитацию падения изделия для доставки и т.д.,
484 а также определить надежность запирающего механизма (при наличии).

485 59. В целях имитации вибрации при транспортировке и
486 применении необходимо подтвердить вибрационную стабильность
487 порошковых смесей. Значительные колебания высвобождаемой дозы и
488 (или) массы мелкодисперсных частиц необходимо всесторонне
489 проанализировать в свете безопасности и эффективности препарата.

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

491 60. Необходимо описать разработку изделия для доставки. В
492 процессе разработки следует проанализировать все изменения дизайна
493 (например, изменение материалов компонентов) и (или) процесса
494 производства изделия для доставки (например, укрупнение с
495 однокамерного до многокамерного изделия), с позиций влияния на
496 функциональные характеристики препарата (например,
497 высвобождаемую дозу, массу мелкодисперсных частиц и т.д.). Если в
498 клинических исследованиях использовались изделия-прототипы,
499 необходимо представить соответствующие данные, подтверждающие
500 эквивалентность прототипа (прототипов) препарату, предназначенному
501 введению в оборот.

502 61. Для порошковых ингаляторов с дозирующим устройством
503 необходимо подтвердить наличие мер безопасности, предотвращающих

504 случайное многократное дозирование (и последующее вдыхание
505 пациентом).

506 62. В отношении управляемых дыханием (активируемых вдохом)
507 изделий, для доставки необходимо представить данные,
508 подтверждающие, что все целевые группы пациентов способны
509 инициировать работу изделия для доставки. Это можно оценить в
510 рамках клинической программы в ходе исследований использования
511 изделия пациентами. В рамках программы разработки изделия для
512 доставки необходимо подробно описать активацию пускового
513 механизма.

514 63. Каждая единица порошковых ингаляторов с дозирующим
515 устройством должна иметь счетчик или иной индикатор заполнения,
516 чтобы дать пациенту указания о том, когда было достигнуто число
517 высвобождений, обозначенное в информации о препарате.
518 Рекомендуется также включение счетчиков доз в другие многодозные
519 препараты.

520 Эффективность консерванта(ОТД 3.2.P.2.5)

521 64. Для препаратов, содержащих консервант, необходимо
522 провести исследование, подтверждающее эффективность консерванта.

523 Совместимость (ОТД 3.2.P.2.6)

524 65. Если препарат подлежит разведению перед введением,
525 необходимо подтвердить совместимость со всеми растворителями в
526 диапазоне предлагаемых разведений, указанных в информации о
527 препарате. Эти исследования следует проводить, в том числе, с
528 состаренными образцами, они должны охватывать срок хранения

529 разведенного препарата, указанный в информации о препарате. Если,
530 согласно информации о препарате, допускается одновременное
531 применение с другими лекарственными препаратами, необходимо
532 подтвердить совместимость с основным препаратом, а также с
533 одновременно применяемым препаратом.

534 66. Необходимо провести испытания таких показателей как рН,
535 распределение по размеру капель, скорость выхода и общий выход
536 препарата, оценить возможность образования осадка. При этом, отличия
537 от оригинального препарата необходимо оценить на предмет их
538 значимости.

539 II. II Назальные препараты

540 67. В целях установления характеристик назальных препаратов,
541 как правило, проводят испытания, включенные в таблицу 2. Как указано
542 в таблице 2, разные виды лекарственных препаратов для ингаляций
543 требуют проведения разных испытаний.

544 68. Исследования по фармацевтической разработке необходимо
545 проводить в соответствии с разделом II. I настоящего Руководства, за
546 исключением испытаний по определению массы мелкодисперсных
547 частиц.

548 69. Должна быть предоставлена полная характеристика препарата
549 в отношении распределения по размеру частиц (капель). Следует
550 подтвердить, что оседание препарата ограничивается носовой полостью
551 (например, продемонстрировать, что размер большинства частиц
552 (капель) превышает 10 микрон).

553 Таблица 2

554 Исследования по фармацевтической разработке назальных препаратов

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозные капли	многодозные капли	однодозные спреи	многодозные дозированные спреи	недозированные спреи
Установление физических характеристик	Да*	Да	Да*	Да*	Да*	Да*	Да*
Обоснование минимального объема заполнения (массы заполнения)	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Экстрагируемые (вымываемые) вещества	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	Да
Однородность высвобождаемой дозы в период использования контейнера	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Распределение по размеру частиц (капель)	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Оседание в пусковом механизме (мундштуке)	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Требования к встряхиванию	Да*	Нет	Да*	Да*	Да*	Да*	Да*
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

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозные капли	многодозные капли	однодозные спреи	многодозные дозированные спреи	недозированные спреи
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 изделия для доставки	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Эффективность консерванта	Нет	Нет	Да**	Да**	Да**	Да**	Да**
Определение выхода содержимого упаковки	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

555

556 * В отношении суспензий.

557 ** При наличии консерванта.

II. III Производство лекарственного препарата

558 70. Для полной характеристики препарата информация о составе
559 должна включать данные о концентрации действующего вещества в
560 готовой форме, его номинальное количество и целевое доставляемое
561 количество.

562 71. Для каждой дозировки и каждой системы упаковки (укупорки)
563 (различных в том числе, по количеству высвобождений) необходимо

564 описать процесс производства лекарственного препарата, включая все
565 операции по фасовке и упаковке.

566 72. Процесс производства всех препаратов необходимо
567 валидировать в целях обеспечения однородности состава на протяжении
568 процесса заполнения в ходе рутинного производства и включить в него
569 контроль диапазона номинальных объемов или масс содержимого и
570 надлежащей укупорки (например, размеры краев и испытания на утечку
571 аэрозольных препаратов, укупоривание блистеров порошковых
572 ингаляторов, измерение крутящего момента винтовых насосов).

573 73. Все препараты должны также подвергаться
574 внутривыпускному контролю с целью испытания
575 функциональных характеристик механизма высвобождения (например,
576 масса выпускаемой дозы) для каждой высвобождаемой единицы (если
577 применимо).

578 74. Если для аэрозольных препаратов предусматривается время
579 достижения равновесия перед тестированием высвобождения, его
580 необходимо включить в спецификацию и обосновать вместе с другими
581 аспектами процесса производства.

582 II.IV Вспомогательные вещества

583 75. Помимо обычных фармакопейных требований в спецификации
584 необходимо включить дополнительные испытания для установления
585 характеристик используемого материала. Например, в отношении
586 порошковых ингаляторов, необходимо предусмотреть испытание и
587 подходящее многоточечное испытание на размер частиц
588 вспомогательного (вспомогательных) вещества (веществ) (например,
589 лактозы) или, в соответствующих случаях, в отношении гранул

590 вспомогательных веществ и (или) действующего вещества. Допустимые
591 нормы для этого испытания необходимо квалифицировать результатами
592 анализа серий, использованных для производства лекарственного
593 препарата для *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических)
594 исследований, при этом для подтверждения регламентируемых норм
595 допускается использование данных *in vitro*, полученных с
596 использованием каскадного импактора (импинджера).

597 76. Для контроля других физических параметров можно ввести в
598 спецификацию категории каждого используемого материала. В
599 отношении вспомогательных веществ, обладающих физическими
600 свойствами, которые с трудом поддаются контролю (однако значимы
601 для функциональных характеристик лекарственного препарата), может
602 потребоваться ограничение источника их получения одним
603 валидированным поставщиком. В качестве альтернативы, допускается
604 показать пригодность различных поставщиков, опираясь на *in vitro*
605 результаты анализа готового препарата, полученного с использованием
606 различных серий из каждого источника. При выполнении этих условий,
607 вносить в спецификацию какие-либо параметры помимо распределения
608 по размеру частиц (если применимо), не требуется.

609 77. Кроме того, необходимо предусмотреть контроль
610 микробиологической чистоты используемых вспомогательных веществ
611 и, если применимо, привести обоснование непроведения рутинных
612 испытаний на микробиологическую чистоту.

613 Фармакопейные вспомогательные вещества

614 78. Вспомогательные вещества, имеющие устоявшуюся историю
615 применения в составе лекарственных препаратов для ингаляций и

616 назальных препаратов, подвергаются испытаниям в соответствии со
617 статьей, принятой фармакопеей, допускается использовать без
618 представления данных по безопасности самого вспомогательного
619 вещества при условии, что используемые количества являются
620 стандартными для данного пути введения. Любое вспомогательное
621 вещество, не имеющее устоявшуюся историю использования в составе
622 лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов,
623 требует подтверждения безопасности нового пути введения, и может
624 быть обсуждено с уполномоченным органом государства-члена.

625 Нефармакопейные вспомогательные вещества

626 79. Вспомогательные вещества, качество которых не
627 регламентируется фармакопейными статьями, должны быть
628 безопасными при введении с помощью ингаляционного или назального
629 путей введения. Основываясь на результатах анализа серий,
630 использованных в исследованиях безопасности, необходимо подобрать
631 включаемые в спецификацию испытания и допустимые нормы на
632 вспомогательные вещества, особенно в отношении чистоты. В
633 дополнение к спецификации, может также потребоваться информация о
634 производителе вспомогательного вещества, которая может быть
635 предварительно обсуждена с уполномоченными органами государств-
636 членов.

637 II.V Спецификация (спецификации) лекарственного препарата

638 80. В настоящем разделе приводятся включаемые в спецификацию
639 испытания, специфичные для лекарственных препаратов для ингаляций
640 и назальных препаратов. Стандартные испытания лекарственного

641 препарата, включаемые в спецификацию (например, идентификация,
642 родственные примеси, количественное определение), не описаны,
643 однако их также необходимо включать в спецификацию. Для этого
644 следует руководствоваться другими рекомендациями Союза в сфере
645 обращения лекарственных средств или рекомендациями
646 (методическими указаниями) государств-членов.

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

651 82. Целесообразно также учесть возможность влияния процесса
652 производства и данные по стабильности. Кроме того, возможны
653 различающиеся предельные значения на выпуск и конец срока
654 хранения, их необходимо четко описать и обосновать. Для составления
655 спецификаций, испытаний на выпуск и конец срока хранения,
656 периодических испытаний и т.д. следует обратиться к другим
657 руководствам, которые применимы в отношении всех лекарственных
658 форм.

659 **Препараты для ингаляций**

660 83. Приводимый ниже перечень содержит испытания, обычно
661 включаемые в спецификации лекарственных препаратов для ингаляций.
662 Как указано в таблице 3, не каждый тип препаратов для ингаляций
663 требует проведения всех видов испытаний.

664 **Таблица 3**

665 **Испытания, включаемые в спецификацию лекарственных**
666 **препаратов для ингаляций**

Испытания, включаемые в спецификацию лекарственного препарата	Аэрозоли дозированные	Порошки		Жидкие препараты для ингаляций		Неаэрозольные дозированные лекарственные препараты
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однородные	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 высвобождаемая доза	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Однородность высвобождаемых доз	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Однородность дозированных единиц	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Масса мелкодисперсных частиц ²	Да	Да	Да	Да ⁵	Да ⁵	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

667

668 ¹ – допустимо не включать, если содержание влаги не влияет на характеристики препарата669 ² – Для суспензий.670 ³ – Если препарат стерилен.671 ⁴ – При наличии консерванта.672 ⁵ – С оценкой на типах небулайзеров, указанных в информации о препарате, если не указано иное

673

Описание

674 84. Необходимо представить описание, как готовой формы, так и
675 всего изделия для доставки (например, включая механизм приведения в
676 действие), если применимо. Следует описать первичную упаковку
677 жидких препаратов для ингаляций (например, прозрачный ПЭНП-
678 контейнер).

679

Количественное определение

680 85. Необходимо определить количество действующего вещества на
681 единицу дозы, массы или объема препарата. Для однократных
682 препаратов количество действующего вещества должно быть указано в
683 расчете на одну дозу. Для лекарственных препаратов применяются
684 допустимые стандартные нормы количественного определения,
685 указанные в Фармакопее Союза или в фармакопеях государств-членов.

686

Содержание влаги

687 86. Предел содержания влаги должен быть установлен на
688 основании результатов исследования стабильности. Если результаты
689 стабильны на протяжении срока хранения препарата или какие-либо
690 изменения в содержании влаги не приводят к изменениям любых других
691 параметров, испытание из спецификации допускается исключить.
692 Данное обстоятельство необходимо всесторонне объяснить в разделе
693 «Обоснование спецификации (спецификаций)».

694

Средняя высвобождаемая доза

695 87. Необходимо определить количество действующего вещества в
696 одной высвобождаемой дозе, путем расчета среднего значения по

697 результатам испытания на однородность высвобождаемой дозы с
698 необходимыми корректировками для преобразования количества «на
699 дозу» в количество «на высвобождение». Допустимые нормы $\pm 15\%$ от
700 указанного значения на этикетке.

701 Однородность высвобождаемых доз

702 88. Испытание на однородность высвобождаемых доз необходимо
703 проводить в соответствии с методом, принятым Фармакопией Союза или
704 должным образом валидированной альтернативной методики.
705 Применяемые предельные значения должны согласовываться с
706 требованиями Фармакопии Союза или с соответствующими допусками
707 для определения вариабельности в пределах изделия и между
708 изделиями.

709 89. При предоставлении обоснования, для готовых лекарственных
710 форм, представляющих собой растворы, допускается использовать
711 однородность массы высвобождаемых доз вместо однородности
712 содержания высвобождаемых доз.

713 Однородность дозированных единиц

714 90. Однородность содержания должна быть определена на
715 образцах, полученных из контейнеров в соответствии с информацией о
716 препарате, представленной потребителям и медицинским работникам.
717 Необходимо обосновать допустимые предельные значения, принимая во
718 внимание фармакопейные требования Фармакопии Союза и фармакопей
719 государств-членов.

720 91. При предоставлении обоснования, для готовых лекарственных
721 форм, представляющих собой растворы, допускается использовать

722 однородность массы высвобождаемых доз вместо однородности
723 содержания.

724 Масса мелкодисперсных частиц

725 92. Определение массы мелкодисперсных частиц необходимо
726 проводить, используя валидированный метод на основе каскадного
727 импактора или импинджера, или должным образом валидированного,
728 альтернативного метода. В целом, допустимо установить верхний и
729 нижний пределы результатов объединенных каскадов,
730 соответствующих распределению по размеру частиц с диаметром менее
731 чем 5 мкм, однако, при достаточном обосновании допустимы
732 альтернативные пределы. Предпочтительно определять массу
733 действующего вещества, нежели процент высвобождения дозы (или
734 иной производный параметр). Иногда целесообразны дополнительные
735 критерии, такие как групповые каскады или предельные значения масс-
736 медианного аэродинамического диаметра (ММАД, ММAD) и (или)
737 геометрического стандартного отклонения, если одной лишь массы
738 мелкодисперсных частиц недостаточно для полной характеристики
739 распределения частиц по размеру в терапевтической дозе. Может
740 потребоваться контроль распределения по размеру частиц,
741 превышающих 5 мкм в диаметре, в зависимости от значимости этой
742 фракции для терапевтического индекса препарата.

743 93. Во всех случаях предельные значения необходимо
744 квалифицировать результатами определения массы мелкодисперсных
745 частиц для серий, использованных в *in vivo* (опорных и (или)
746 сравнительных клинических исследованиях), которые необходимо
747 указывать на высвобождаемую и основную дозы.

748 Скорость утечки (герметичность)

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

751 Микробиологическая чистота

752 95. Испытания на микробиологическую чистоту необходимо
753 проводить в соответствии с методом, утвержденным Фармакопеей
754 Союза или фармакопеями государств-членов.

755 Стерильность

756 96. Необходимо в соответствии с методом, утвержденным
757 Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов, провести
758 испытание на стерильность.

759 Вымываемые вещества

760 97. В зависимости от результатов исследования по
761 фармацевтической разработке на экстрагируемые и вымываемые
762 вещества, в особенности результатов оценки безопасности (подраздел
763 «Экстрагируемые (вымываемые) вещества (ОТД 3.2.Р 2.4.)» раздела II.I
764 настоящего Руководства), принимается решение о включении или не
765 включении в спецификацию испытания и квалифицированных норм
766 содержания вымываемых веществ.

767 Содержание консерванта

768 98. Необходимо провести количественное определение
769 консерванта.

770 Количество высвобождений на контейнер (количество доз)

771 99. Необходимо подтвердить, что количество высвобождений на
772 контейнер не меньше числа высвобождений, указанного в информации
773 о препарате.

774 Назальные препараты

775 100. Приводимый ниже перечень содержит испытания, как
776 правило, включаемые в спецификации назальных лекарственных
777 препаратов. Как отмечается в таблице 4, не каждый тип назальных
778 препаратов требует проведения всех видов испытаний. Испытания
779 необходимо проводить в соответствии с испытаниями, описанными в
780 подразделе «Препараты для ингаляции» раздела II.V настоящего
781 Руководства, дополнив их испытаниями на распределение частиц
782 (капель) по размеру, если применимо.

783 Распределение по размеру частиц (капель)

784 101. Испытание необходимо проводить, используя
785 валидированный метод (например, каскадный импактор или, для
786 растворов, лазерную дифракцию). Ограничения необходимы для
787 допустимого диапазона медианного диаметра частиц (капель) размером
788 до 10 мкм и для частиц (капель) размером до 10 мкм. Допустимые
789 нормы для медианного диаметра и частиц (капель) размером до 10 мкм
790 должны быть квалифицированы результатами анализа серий,
791 использованных в *in vivo* (опорных и (или) сравнительных
792 клинических) исследованиях.

793

794

Таблица 4

795
796

**Испытания, включаемые в спецификацию на назальные
лекарственные препараты**

Испытание, включаемое в спецификацию лекарственного препарата	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозовые капли	многодозовые капли	однодозовые спреи	многодозовые дозированные спреи	многодозовые недозированные 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 высвобождаемая доза	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Однородность высвобождаемых 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*	Да*	Да*	Да*	Да*	Да*	Да*
Содержание консерванта	Нет	Нет	Да**	Да**	Да**	Да**	Да**
Количество высвобождений (количество доз)	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Распределение по размеру частиц (капель)	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Процент выхода содержимого упаковки	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Объем содержимого	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет

Испытание, включаемое в спецификацию лекарственного препарата	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозовые капли	многодозовые капли	однодозовые спреи	многодозовые дозированные спреи	многодозовые недозированные спреи

упаковки

797

798

* Если препарат стерилен.

799

** При наличии консерванта.

II. VI Система упаковки (укупорки) лекарственного препарата

800 102. В дополнение к стандартным испытаниям системы упаковки
801 (укупорки), включаемым в спецификацию, спецификации должны
802 включать дополнительные испытания с целью подтверждения
803 воспроизводимости доставки действующего вещества с помощью
804 устройства для доставки (если применимо). Например, для аэрозольных
805 дозированных препаратов для ингаляций или назальных препаратов,
806 спецификации должны включать такие испытания, как масса отдельной
807 высвобождаемой дозы для спреев, а также длину и диаметр отверстия
808 пускового механизма.

809 103. Необходимо представить состав всех компонентов системы
810 упаковки (укупорки), которые должны соответствовать определенным
811 стандартам (например, Фармакопеи Союза или фармакопей государств-
812 членов) для своего целевого назначения.

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

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

II.VII Стабильность лекарственного препарата

819 106. Необходимо с помощью испытаний, определяющих
820 стабильность включенных в спецификацию лекарственного препарата
821 показателей, исследовать стабильность всех лекарственных препаратов
822 для ингаляций и назальных препаратов, в соответствии с
823 рекомендациями Союза. При необходимости контролируют потерю в
824 массе.

825 107. В случае влияния положения препарата при хранении на его
826 функциональные характеристики (например, аэрозольные дозирующие
827 ингаляторы), в целях определения влияния положения, контейнеры
828 необходимо хранить в различных положениях в ходе исследования. По
829 каждому положению данные представляются отдельно.

830 108. Если препарат включает вторичную упаковку в целях защиты
831 его от света и (или) влажности (например, порошковые ингаляторы,
832 обернутые фольгой), срок, в течение которого препарат допускается
833 применять после снятия защитной упаковки, необходимо подтвердить
834 результатами изучения стабильности. Исследования должны включать
835 извлечение препарата из защитной упаковки вблизи конца срока
836 хранения и испытание препарата, подвергшегося экспозиции, в
837 соответствии с его спецификациями. Например, если применение
838 препарата необходимо осуществить в течение трех месяцев после его
839 извлечения из защитной упаковки (в соответствии с информацией о

840 препарате), препарат необходимо извлечь из защитной упаковки за три
841 месяца до конца срока хранения и испытать его в конце срока хранения.

842 109. Потребителю необходимо представить информацию о
843 применении препарата после извлечения из защитной упаковки.

844 III. Определения

845 110. Для целей настоящего Руководства используются понятия,
846 которые означают следующее:

847 активация (activation) – подготовка к высвобождению изделия по
848 доставке лекарственного препарата;

849 аэрозоль (pressurised)– лекарственная форма, представляющая
850 собой растворы, эмульсии или суспензии действующих веществ,
851 находящихся под давлением пропеллента в герметичной упаковке
852 (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой,
853 которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства в виде
854 дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых
855 соответствует пути введения;

856 высвобождение (приведение в действие, actuation) – приведение в
857 действие устройства распыления (доставки) лекарственного препарата;

858 система упаковки (укупорки) (container closure system) –
859 совокупность упаковочных и укупорочных компонентов, которые
860 заключают в себя лекарственную форму и защищают ее. Система
861 упаковки (укупорки) может играть роль изделия для доставки;

862 высвобождаемая доза (delivered dose) – количество действующего
863 вещества, которое фактически получает пациент (не учитывается
864 количество действующего вещества, осевшее на составных частях
865 ингалятора);

866 устройство для доставки (delivery device) – совокупность
867 компонента (компонентов) системы упаковки (упаковки),
868 обеспечивающих доставку действующего вещества в дыхательные пути
869 (ингаляционный препарат) или в полость носа и (или) глотки
870 (назальный препарат);

871 доза (dose) – количество действующего вещества, которое должно
872 быть принято за один раз, указанное в информации о препарате. Для
873 получения одной дозы может потребоваться несколько высвобождений;

874 интервал дозирования (dosing interval) – рекомендуемый
875 промежуток времени между введением препарата, в соответствии с
876 указаниями, представленными потребителям и медицинским
877 работникам;

878 порошок для ингаляций дозированный, с дозирующим изделием
879 (порошковый ингалятор, с дозирующим изделием, dry powder inhaler,
880 device-metered) – порошок для ингаляций дозированный, содержащий
881 резервуар порошка, дозируемого на отдельные высвобождения с
882 помощью изделия для доставки;

883 порошок для ингаляций дозированный, предварительно
884 дозированный (порошковый ингалятор, предварительно дозированный
885 dry powder inhaler, pre-metered) – порошок для ингаляций дозированный,
886 содержащий заранее отмеренное количество лекарственного средства в
887 виде порошка, как правило, заключенного в капсулы или блистерную
888 упаковку;

889 часть дозы, осевшая на распылителе (ex-actuator) – не включаемое
890 в доставляемую дозу количество действующего вещества, осевшее на
891 распылителе;

892 экстрагируемые вещества (extractables) – соединения, которые
893 могут экстрагироваться из системы упаковки (укупорки) в стрессовых
894 условиях;

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

899 геометрическое стандартное отклонение (geometric standard
900 deviation (GSD)) – определяют по графику накопленной доли массы,
901 меньшей указанного диаметра отсечения, по отношению к диаметру
902 отсечения по уравнению: $(D_{84,13} \% / D_{15,87} \%)^{1/2}$;

903 препарат для ингаляций (inhalation product) – жидкий или твердый
904 лекарственный препарат, предназначенный для введения в легкие
905 действующего вещества (веществ) в виде паров или дисперсий твердых
906 или жидких частиц в газовой среде с целью получения местного или
907 системного эффекта;

908 указание в информации о препарате (label claim) – количество
909 действующего вещества (как правило, на высвобождение), указанное в
910 информации о препарате;

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

914 отмеренная доза (metered dose) – количество действующего
915 вещества, содержащееся в дозирующей камере изделия для доставки;

916 масс-медианный аэродинамический диаметр (mass median
917 aerodynamic diameter (MMAD)) – диаметр сферы единичной плотности,
918 имеющей ту же конечную скорость оседания, что и рассматриваемая

919 частица; определяют по графику накопленной доли массы, меньшей
920 указанного диаметра отсечения, по отношению к диаметру отсечения,
921 путем определения диаметра при 50,00 %;

922 минимальная доставляемая доза (minimum delivered dose) –
923 наименьшая рекомендуемая доза в соответствии с информацией для
924 потребителей и медицинских работников, выраженная в доставляемой
925 дозе;

926 назальный препарат (nasal product) – лекарственный препарат
927 (включая изделие для доставки, если применимо), целевым местом
928 поступления которого является область носа и (или) глотки.
929 Оказываемое фармакологическое действие может быть местным или
930 системным;

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

937 спейсер – вспомогательное устройство для ингаляций,
938 представляющее собой промежуточный резервуар для
939 высвобожденного лекарственного препарата для ингаляций;

940 неаэрозольный дозированный лекарственный препарат для
941 ингаляций (неаэрозольный дозирующий ингалятор, non-pressurised
942 metered dose inhaler) – препарат, представляющий собой водный
943 раствор, суспензию или эмульсию, доставляющий одну дозу за одно
944 (или более) высвобождение (высвобождений) с помощью портативного
945 изделия для ингаляционной доставки;

946 прокачка (pumping) – процесс предварительного заполнения
947 распылительного устройства системы упаковка (укупорка)
948 лекарственным препаратом путем последовательных высвобождений;

949 спрей назальный дозированный (non-pressurised metered dose nasal
950 spray) – спрей для назального применения, представляющий собой
951 водный раствор, суспензию или эмульсию, доставляющий одну дозу за
952 одно (или более) высвобождение (высвобождений);

953 аэрозоль для ингаляций дозированный (аэрозольный дозирующий
954 ингалятор, pressurised metered dose inhaler) – аэрозоль, предназначенный
955 для ингаляционного применения, доставляющий одну дозу за одно (или
956 более) высвобождение (высвобождений);

957 аэрозоль назальный дозированный (pressurised metered dose nasal
958 spray) – аэрозоль, предназначенный для назального применения,
959 доставляющий одну дозу за одно (или более) высвобождение
960 (высвобождений);

961 жидкий лекарственный препарат для ингаляций (product for
962 nebulization) – жидкий ингаляционный лекарственный препарат,
963 предназначенный для использования с помощью доступного
964 небулайзера;

965 спрей (spray) – аэрозоль, не содержащий пропеллента,
966 высвобождение содержимого которого, происходит за счет давления
967 воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя
968 насосного типа или при сжатии полимерной упаковки. По сравнению с
969 аэрозолями спреи являются более грубодисперсной системой;

970 целевая доставляемая доза (target delivered dose) – количество
971 действующего вещества, которое должно высвободиться из изделия за
972 одно или несколько высвобождений, эквивалентных одной дозе;

973 целевое доставляемое количество (target delivery amount) –
974 количество действующего вещества, которое должно высвободиться из
975 изделия для доставки (т.е. вне пускового механизма или вне изделия) за
976 одно высвобождение;

977 терапевтический индекс (therapeutic index) – отношение дозы,
978 вызывающей токсичность, к дозе, необходимой для достижения
979 желаемого терапевтического действия.

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

981 Сведения об исследованиях по фармацевтической разработке
982 воспроизведенных препаратов

983 Воспроизведенные препараты претендуют на истинную
984 аналогичность по отношению к оригинальному (референтному)
985 лекарственному препарату. Терапевтическую эквивалентность по
986 отношению к оригинальному препарату необходимо подтвердить
987 результатами исследований *in vivo* и (или) *in vitro* (руководство по
988 клиническим исследованиям ингаляционных препаратов, утверждаемое
989 Комиссией). Во всех случаях сопоставимость воспроизведенного и
990 оригинального препарата необходимо подтверждать в условиях *in vitro*
991 в соответствии с нижеследующим.

992 1. Лекарственные препараты для ингаляций

993 В отношении аэрозольных дозирующих ингаляторов, порошковых
994 ингаляторов и дозирующих небулайзеров необходимо представить
995 *in vitro* данные о воспроизведенном препарате в сравнении с
996 оригинальным препаратом, о полном профиле распределения по
997 размерам частиц на отдельном каскаде с использованием каскадного
998 импактора (импинджера). Если есть зависимость от скорости потока,
999 необходимо испытать диапазоны скоростей потока. Кроме того,
1000 необходимо сравнить высвобождаемую дозу. Для жидких препаратов
1001 для ингаляций полное распределение по размеру капель

1002 воспроизведенного препарата необходимо сравнить с оригинальным
1003 препаратом с использованием валидированного метода, такого как
1004 лазерная дифракция. Кроме того, необходимо сравнить скорость выхода
1005 и общий выход действующего вещества. Если применимо, аэрозоль
1006 необходимо получить с помощью небулайзерной (небулайзерных)
1007 системы (систем) и условий, использованных *in vivo*.

1008 В отношении воспроизведенных растворов для ингаляций,
1009 имеющих тот же качественный и количественный состав по отношению
1010 к оригинальному препарату, сравнения допускается не проводить.

1011 В отношении суспензий для ингаляций необходимо сравнить
1012 распределение по размеру частиц на отдельных каскадах.

1013 Все различия сверх нормальной аналитической вариабельности
1014 необходимо сопроводить обоснованием, почему данные различия не
1015 приведут к изменениям в характеристиках поступления и (или)
1016 абсорбции.

1017 Более того, признается, что в отношении серий, использованных
1018 *in vivo*, данные могут быть ограничены или отсутствовать. В связи с
1019 этим, в отношении некоторых разделов по фармацевтической
1020 разработке лекарственного препарата и раздела по вспомогательным
1021 веществам приводятся следующие пояснения:

1022 экстрагируемые (вымываемые) вещества – в отношении профиля
1023 экстрагируемых (вымываемых) веществ оценка безопасности может
1024 также основываться на сравнительном профиле воспроизведенного и
1025 оригинального препарата, если это обосновано составом упаковки.;

1026 однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных
1027 частиц в диапазоне скоростей потоков, создаваемых пациентом – если

1028 *in vivo* исследования не проведены, необходимо обосновать изученный
1029 диапазон скоростей потока;

1030 распределение по размеру частиц (капель) – если *in vivo*
1031 исследования не проведены, результаты анализа серий, отражающих
1032 коммерческий процесс (например, в отношении размера серии, метода
1033 производства препарата для ингаляций и изделия), необходимо
1034 сравнить с сериями, использованными для обоснования
1035 эквивалентности *in vitro*;

1036 скорость доставки действующего вещества и общее доставляемое
1037 количество – если *in vivo* исследования не проведены, результаты
1038 анализа серий, отражающих коммерческий процесс, необходимо
1039 сравнить с сериями, использованными для обоснования
1040 эквивалентности *in vitro*;

1041 фармакопейные вспомогательные вещества – если *in vivo*
1042 исследования не проведены, все предельные значения для значимых
1043 параметров (таких как, распределение по размеру частиц и форма
1044 носителя для порошковых препаратов) должны основываться на сериях,
1045 использованных для подтверждения эквивалентности *in vitro*.

1046 2. Назальные препараты

1047 В отношении воспроизведенных назальных препаратов,
1048 претендующих на истинную аналогичность оригинальному препарату,
1049 исследования, необходимые для подтверждения терапевтической
1050 эквивалентности, могут зависеть от фармакологического действия
1051 (местного или системного). Необходимо обратиться к Правилам
1052 проведения исследований биоэквивалентности лекарственных
1053 препаратов в рамках Евразийского экономического союза,

1054 утвержденным Решением Совета Евразийской экономической
1055 комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 и к руководству по
1056 фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности
1057 лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением,
1058 биоэквивалентности липосомальных препаратов, биоэквивалентности
1059 кортикостероидов для местного применения в дерматологии,
1060 утверждаемому Комиссией.

1061 В отношении назальных спреев необходимо представить полные
1062 сравнительные данные о воспроизведенном и оригинальном препаратах
1063 относительно распределения по размеру капель с использованием
1064 валидированного метода, такого как лазерная дифракция. Кроме того,
1065 необходимо сравнить доставляемую дозу назальных спреев и назальных
1066 порошков.

1067 В отношении назальных капель необходимо представить
1068 результаты сравнения объема капель воспроизведенного препарата и
1069 инноватора.

1070 Все различия сверх нормальной аналитической вариабельности
1071 необходимо сопроводить обоснованием, почему различия не приведут к
1072 различиям в характеристиках поступления и (или) абсорбции.

1073 Более того, признается то, что в отношении серий,
1074 использованных *in vivo*, данные могут быть ограничены или вовсе
1075 отсутствовать. В отношении экстрагируемых (вымываемых) веществ,
1076 распределения по размеру капель и используемых вспомогательных
1077 веществ, применимы те же пояснения, которые приводятся в отношении
1078 воспроизведенных ингаляционных препаратов.

1079

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по качеству
лекарственных препаратов для
ингаляций и назальных
лекарственных препаратов

1080

1081 Информация для потребителей и медицинских работников

1082

1083 Помимо общих требований, в сводную характеристику препарата
1084 необходимо включить информацию, специфичную для лекарственных
1085 препаратов для ингаляций и назальных препаратов.

1086 1. Лекарственные препараты для ингаляций

1087 1.1. Качественный и количественный состав

1088 В отношении дозированных аэрозолей, порошков для ингаляций и
1089 дозирующих небулайзеров количество высвобождаемого действующего
1090 вещества можно выразить в расчете на выход из дозатора (отмеренная
1091 доза) или на выход из распылителя (доставляемая доза).

1092 В отношении всех препаратов, содержащих новые действующие
1093 вещества, и препаратов, содержащих известные действующие вещества,
1094 впервые используемые в составе препаратов для ингаляций,
1095 необходимо указывать высвобождаемую дозу или альтернативную
1096 характеристику (например, массу мелкодисперсных частиц), если
1097 последняя согласована уполномоченными органами государств-членов.

1098 В отношении зарегистрированных препаратов необходимо
1099 следовать действующей в каждом государстве-члене практике. В любом
1100 случае, необходимо четко отразить, соответствует ли указываемое
1101 количество отмеренной дозе (вне клапана), доставляемой дозе (вне

1102 пускового механизма) или согласованной альтернативной
1103 характеристике.

1104 1.2. Режим дозирования и способ применения

1105 Поскольку в отношении различных препаратов, содержащих одно
1106 и то же действующее вещество, может быть указана одна и та же
1107 отмеренная или доставляемая доза, но при этом они могут иметь
1108 различный терапевтический эффект (вследствие различий в массе
1109 мелкодисперсных частиц по сравнению с таковой у оригинального
1110 (референтного) лекарственного препарата), то необходимо четко
1111 указать, что лекарственный препарат не является взаимозаменяемым с
1112 другими лекарственными препаратами.

1113 Необходимо четко прописать в информации о препарате, указания
1114 в отношении следующих пунктов (если применимо):

- 1115 требования к встряхиванию;
- 1116 применение при низких температурах;
- 1117 необходимость в прокачке и повторной прокачке;
- 1118 влияние скорости потока на функциональные характеристики
1119 препарата;
- 1120 положение ингалятора в ходе ингаляции;
- 1121 использование специфического спейсера (удерживающей камеры);
- 1122 требования к очистке, включая указания для специфического
1123 спейсера (удерживающей камеры);

1124 В отношении жидких препаратов для ингаляций необходимо
1125 указать небулайзерную (небулайзерные) систему (системы) и условия,
1126 которые подтвердили свою эффективность и безопасность *in vivo*,

1127 включая сведения о распределении по размеру капель, скорости
1128 доставки действующего вещества и общее доставляемое количество.

1129 1.3. Особые меры предосторожности при хранении

1130 В отношении аэрозольных препаратов необходимо включить
1131 следующее указание: «Емкость содержит жидкость под давлением. Не
1132 подвергать воздействию температур выше 50 С. Не прокалывать
1133 емкость».

1134 2. Назальные препараты

1135 2.1. Качественный и количественный состав

1136 В отношении аэрозольных препаратов, дозированных назальных
1137 спреев и назальных порошков количество высвобождаемого
1138 действующего вещества можно выразить либо с помощью количества
1139 вне клапана (отмеренная доза) или вне пускового механизма
1140 (доставляемая доза).

1141 В отношении всех препаратов, содержащих новые действующие
1142 вещества, и препаратов, содержащих известные действующие вещества,
1143 впервые используемые в составе назальных препаратов, необходимо
1144 указывать высвобождаемую дозу. В отношении зарегистрированных
1145 препаратов необходимо следовать действующей в каждом государстве-
1146 члене практике. В любом случае необходимо четко отразить,
1147 соответствует ли указываемое количество отмеренной дозе (вне
1148 клапана) или доставляемой дозе (вне пускового механизма).

1149 В отношении назальных капель необходимо указать количество
1150 действующего вещества в капле.

1151 2.2.Режим дозирования и способ применения

1152 Необходимо четко прописать в информации о препарате, включая
1153 указания в отношении следующих пунктов (если применимо):
1154 требования к встряхиванию;
1155 применение при низких температурах;
1156 необходимость в прокачке и повторной прокачке;
1157 требования к очистке.

1158 2.3. Особые меры предосторожности при хранении

1159 В отношении аэрозольных препаратов необходимо включить
1160 следующее указание: «Емкость содержит жидкость под давлением. Не
1161 подвергать воздействию температур выше 50 С. Не прокалывать
1162 емкость».

1163

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

к Руководству по качеству
лекарственных препаратов для
ингаляций и назальных
лекарственных препаратов

1164 Изделия, включая спейсеры и удерживающие камеры

1165 Для всех изделий необходимо представить данные,
1166 подтверждающие сведения, включенные в сводную характеристику
1167 препарата и листок-вкладыш для пациента в отношении срока хранения
1168 изделия (до его применения и в процессе его применения), условий
1169 хранения (если это имеет значение) и число допустимых заправок (если
1170 применимо).

1171 Если для введения препарата определенной группы пациентов
1172 (например, детям, введение высокодозных стероидов) требуется спейсер
1173 или удерживающая камера, их использование необходимо
1174 валидировать.

1175 Значимые сведения о спейсере (удерживающей камере)
1176 необходимо привести в сводной характеристике препарата (приложение
1177 № 2 к Руководству по качеству лекарственных препаратов для
1178 ингаляций и назальных лекарственных препаратов).

1179 Помимо *in vitro* исследований, пригодность спейсера необходимо
1180 подтвердить с помощью, должным образом спланированных,
1181 клинических исследований. Все эффекты от применения устройств,
1182 например, сокращение количества крупных частиц, необходимо
1183 подкрепить данными *in vitro*.