

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

**РУКОВОДСТВО
по качеству лекарственных препаратов
для ингаляций и назальных лекарственных препаратов**

I. Общие положения

1. В настоящем Руководстве приведены требования к качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье лекарственного препарата

2. Настоящее Руководство рекомендуется применять юридическим лицам, которые подают заявление о регистрации лекарственного препарата в Евразийском экономическом союзе (далее – Союз), при проведении научных исследований по разработке лекарственных форм, при проведении экспертизы соответствующих документов, а также для при формировании регистрационных досье.

3. 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. В настоящем Руководстве изложены рекомендации к качеству лекарственных препаратов, выводимых на рынок. Общие принципы, описанные в настоящем Руководстве, также необходимо учитывать для препаратов, применяемых в клинических исследованиях.

Проведение полного перечня испытаний на всех сериях лекарственного препарата, использованных в клинических исследованиях, не требуется. Вместе с тем в целях квалификации препарата, предлагаемого для выведения на рынок, необходима подробная характеристика серий активных фармацевтических субстанций (действующих веществ) и лекарственного препарата, использованных в клинических исследованиях.

4. В настоящем Руководстве рассматриваются аспекты качества, касающиеся лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов, а также вопросы о необходимости изучения безопасности (например, в отношении вспомогательных веществ и вымываемых из упаковки веществ). Дополнительные аспекты качества (например, примеси, валидация процесса производства, испытание на стабильность, спецификации), а также вопросы безопасности и эффективности, описаны в других документах, входящих в право Союза.

5. В настоящем Руководстве не приводятся рекомендации относительно дизайна исследований по фармацевтической разработке (например, исследований по предварительной прокачке) и аналитическим методикам, используемым преимущественно в отношении лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (например, анализ с помощью каскадного импактора). Часть этой информации можно найти в других источниках (Фармакопее Союза, фармакопеех государств – членов Союза (далее соответственно – государства-члены), основных фармакопеех, в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов, стандартах ИСО).

6. Вместе с тем значительное разнообразие лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов с точки зрения характеристик лекарственных форм и изделий для доставки, требует проявления определенной гибкости в методологии проведения испытаний.

7. Цель настоящего Руководства – рассмотрение вопросов качества при регистрации лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов (в том числе воспроизведенных). Кроме того, при принятии решения о внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированных лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов необходимо учитывать общие принципы, описанные ниже.

8. Настоящее Руководство разработано в отношении препаратов, содержащих активные фармацевтические субстанции синтетического и полусинтетического происхождения. Вместе с тем описанные ниже общие принципы, необходимо также учитывать в отношении других лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов.

9. В настоящем Руководстве рассматриваются препараты для доставки действующих веществ в легкие, такие как аэрозоли для ингаляций дозированные, порошки для ингаляций дозированные, жидкие препараты для ингаляций и неаэрозольные лекарственные препараты для ингаляций, аэрозоли назальные дозированные, назальные спреи дозированные, назальные спреи, назальные порошки и назальные капли. Жидкие ингаляционные анестетики, а также назальные мази, кремы и гели не входят в область применения.

II. Определения

10. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«активация» (activation) – подготовка к высвобождению изделия по доставке действующего вещества;

«аэрозоль» (pressurised) – лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии или суспензии действующих веществ, находящихся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой, которая обеспечивает высвобождение действующего вещества в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения;

«высвобождение» (приведение в действие), (actuation) – приведение в действие устройства распыления (доставки) лекарственного препарата;

«система упаковки (укупорки)» (container closure system) – совокупность упаковочных и укупорочных компонентов, которые заключают в себя лекарственную форму и защищают ее. Система упаковки (укупорки) может использоваться в качестве изделия для доставки;

«высвобождаемая доза» (delivered dose) – количество действующего вещества, которое фактически получает пациент (не учитывается количество действующего вещества, осевшее на составных частях ингалятора);

«устройство для доставки» (delivery device) – совокупность компонента (компонентов) системы упаковки (укупорки),

обеспечивающих доставку действующего вещества в дыхательные пути (ингаляционный препарат) или в полость носа и (или) глотки (назальный препарат);

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

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

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

«порошок для ингаляций дозированный, предварительно дозированный» (порошковый ингалятор, предварительно дозированный) (dry powder inhaler, pre-metered) – порошок для ингаляций дозированный, содержащий заранее отмеренное количество действующего вещества в виде порошка, как правило, заключенного в капсулы или блистерную упаковку;

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

«экстрагируемые вещества» (extractables) – соединения, которые могут экстрагироваться из системы упаковки (укупорки) в стрессовых условиях;

«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);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«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 действующего вещества в легкие;

«спейсер» – вспомогательное устройство для ингаляций, представляющее собой промежуточный резервуар для высвобожденного лекарственного препарата для ингаляций;

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

«прокачка» (pumping) – процесс предварительного заполнения распылительного устройства системы упаковка (укупорка) лекарственным препаратом путем последовательных высвобождений;

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

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

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

«жидкий лекарственный препарат для ингаляций» (product for nebulization) – жидкий ингаляционный лекарственный препарат, предназначенный для использования с помощью доступного небулайзера;

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

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

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

«терапевтический индекс» (therapeutic index) – отношение дозы, вызывающей токсичность, к дозе, необходимой для достижения желаемого терапевтического действия

III. Спецификация на активную фармацевтическую субстанцию

11. Для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, не представляющую собой раствор, на любой из стадий 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.

12. Допустимые нормы должны обеспечивать постоянство распределения частиц по размеру в процентах от общего количества частиц в заданном диапазоне размеров. Необходимо четко определить медианный, верхний и (или) нижний пределы размеров частиц. Допустимые нормы необходимо устанавливать исходя из фактического диапазона изменений, учитывая распределение частиц по размеру для серий, показавших приемлемые функциональные характеристики

in vivo, а также коммерческих серий препарата. Необходимо также учитывать возможности процесса производства и данные по стабильности, при условии надлежащей квалификации предлагаемых допустимых норм.

13. Если предложены альтернативные источники активной фармацевтической субстанции, подтверждение эквивалентности должно включать предусматривать надлежащее установление физических характеристик и исследования функциональных характеристик *in vitro*.

3.1. Фармацевтическая разработка лекарственного препарата

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

15. Как правило, фармацевтическая разработка проводится на нескольких сериях и, следовательно, учитывается межсерийная вариабельность результатов. При одной дозировке и одной системе упаковки (укупорки) достаточно провести исследование на двух сериях. Для препаратов, упакованных в системы упаковки (укупорки), которые также служат устройствами для доставки, испытания необходимо проводить на нескольких сериях системы упаковки (укупорки). В случае нескольких дозировок и нескольких вариантов вместимости упаковки, в целях снижения числа необходимых испытуемых образцов, допускается использовать исследования крайних вариантов (брекетинга) и матричного метода

(метода группирования или матрицирования). Необходимо представить обоснование.

16. Необходимо предоставить достаточную информацию в качестве обоснования к предложенным спецификациям или для того, чтобы убедиться, что функциональные характеристики, которые обычно не подвергаются рутинным испытаниям (например, испытание по прокачке – количество высвобождений, необходимых для заполнения устройства распыления), 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.

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

3.1.1. Препараты для ингаляций

18. Для установления характеристик лекарственных препаратов для ингаляций, как правило, проводят испытания, приведенные в таблице 1.

19. Как указано в таблице 1, разные виды лекарственных препаратов для ингаляций требуют проведения разных испытаний. Вместе с тем, любое из испытаний по разработке применимо к любому препарату в зависимости от информации о препарате (например, испытания на встряхивание для определенных порошковых ингаляторов). В зависимости от эксплуатационных характеристик

устройства для доставки, могут потребоваться дополнительные исследования, значимые для функциональных характеристик лекарственного препарата.

Таблица 1

Исследования по фармацевтической разработке лекарственных 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	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 (вымываемые) вещества	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Однородность высвобождаемой дозы и респирательная фракция на период использования контейнера	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Однородность высвобождаемой дозы и респирательная фракция в диапазоне скоростей потоков	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет

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	однодозовые	многодозовые	
Респирабельная фракция при использовании спейсера	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Респирабельная фракция в одной дозе	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да
Распределение по размеру частиц (капель)	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 встряхиванию	Да ¹	Нет	Нет	Да ¹	Да ¹	Да ¹
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

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	однодозовые	многодозовые	
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
Разработка изделия для доставки (распыления)	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Эффективность консерванта	Нет	Нет	Нет	Да ²	Да ²	Да ¹
Совместимость	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет

¹ – Для суспензий.

² – При наличии в составе консерванта.

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

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

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

22. 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 и получение готового препарата с постоянными функциональными свойствами. Исследования по разработке должны предусматривать установление физических характеристик активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, значимых по их влиянию на функциональность препарата.

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

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

24. Для дозированных аэрозолей для ингаляций и порошков для ингаляций с дозирующим устройством необходимо подтвердить, что минимальный заполняемый объем отдельного контейнера, задаваемый процессом производства лекарственного препарата, достаточен для получения количества активаций дозирующего устройства (распылений, количества доз), указанного в информации о препарате. Количество доз (указанное в информации о препарате) должно соответствовать спецификации на лекарственный препарат, при этом в отношении всех доз должны выполняться требования по показателям «однородность высвобождаемых доз» и «респираторная

фракция». Высвобождения, необходимые для прокачки, не принимают в расчет при определении общего количества активаций дозирующего устройства (распылений, количества доз).

25. Для предварительно дозированных порошков для ингаляций, допустимые нормы по массе содержимого каждой дозированной единицы, следует обосновывать относительно показателей «однородность высвобождаемых доз» и «респирабельная фракция».

26. Для предварительно дозированных порошков для ингаляций допустимые нормы по массе содержимого каждой дозированной единицы должны быть оправданы относительно показателей «однородность высвобождаемых доз» и «респирабельная фракция». Для жидких лекарственных препаратов для ингаляций, допустимые пределы по объему содержимого устанавливают, руководствуясь общими принципами.

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

27. 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 исследование, с целью установления профиля экстрагируемых веществ. Необходимо представить описание и обоснование дизайна исследований (например, использованные растворители, температура, срок хранения) 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 или по достижении точки равновесия, если она наступает быстрее. Профиль вымываемых веществ необходимо также определить в отношении пластиковых и резиновых компонентов системы упаковки (укупорки), включенных в Фармакопею Союза и фармакопеи государств-членов.

28. 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. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях, приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

29. В зависимости от содержания и типа обнаруженных соединений, необходимо рассмотреть возможность включения испытания и допустимых норм (критериев приемлемости) на вымываемые вещества в спецификацию на лекарственный препарат. Если применимо, установить корреляцию между профилями экстрагируемых и вымываемых веществ. Их контроль осуществляется введением испытаний и допустимых норм на экстрагируемые вещества в компонентах, или в сырье, при наличии корреляции между их содержанием в компонентах и в сырье. В случае подтверждения безопасности в отношении вида и содержания

обнаруженных вымываемых веществ, рутинный контроль вымываемых веществ не требуется.

Однородность высвобождаемой дозы
и респирабельная фракция
в период использования контейнера
(ОТД 3.2.P.2.4)

30. Необходимо провести исследование с целью подтверждения постоянства минимальной высвобождаемой дозы (например, одно или более высвобождений) и респирабельной фракции в период использования контейнера начиная с первой дозы (первая доза препарата после прокачки, если лекарственный препарат требует прокачки в соответствии с информацией о препарате), вплоть до последней дозы, указанной в информации о препарате. Контейнеры следует использовать и испытывать 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 в совокупности испытать, не менее десяти доз от начала, в середине и конце использования контейнера.

31. Извлеченные дозы должны соответствовать допустимым нормам спецификации на лекарственный препарат по однородности высвобождаемой дозы и респирабельной фракции. Результаты, не соответствующие требованиям, должны быть обоснованы.

32. Дозы между последней дозой, указанной в информации о препарате, и последней дозой опустошения контейнера (last container exhaustion dose) необходимо испытать на однородность высвобождаемой дозы, определить величину респирабельной фракции

и, если применимо, представить информацию о профиле опустошения (убывания). Необходимо изучить, не менее трех контейнеров из двух различных серий. Это испытание допускается не проводить, если контейнер содержит блокирующий механизм, предотвращающий выпуск дозы сверх количества доз, указанного в информации о препарате.

Однородность высвобождаемой дозы
и респирабельная фракция
в диапазоне скоростей потоков,
создаваемых пациентом
(ОТД 3.2.P.2.4)

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

34. В зависимости от результатов этого исследования (например, если минимальная скорость потока не выдает приемлемую дозу), следует рассмотреть вопрос о представлении информации о влиянии скорости потока на функциональные характеристики препарата для медицинских работников.

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

35. 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, сопровождающая спейсер или удерживающую камеру, предусматривает режим очистки в ходе применения (например, еженедельная очистка), необходимо провести определение величины респирабельной фракции до и после очистки спейсера или удерживающей камеры. Определение величины респирабельной фракции, используемое при рутинных испытаниях, допускается модифицировать с целью имитации использования спейсера или удерживающей камеры пациентом (например, 2-секундная задержка, обычное дыхание). Каждое различие в величине респирабельной фракции необходимо оценить на предмет его клинической значимости, используя все клинические данные, полученные для спейсера и удерживающей камеры.

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

36. 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 лекарственный препарат, используется объем пробы, превышающий минимальную рекомендуемую дозу, необходимо провести

исследование, подтверждающие, что рутинно используемый объем пробы, дает результаты, эквивалентные, получаемым с использованием минимальной рекомендуемой дозы. Необходимо представить обоснование не проведения этого испытания (например, в отношении низкодозовых препаратов), и при получении неэквивалентных результатов.

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

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

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

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

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

41. Если предложено несколько разных дозировок, необходимо предусмотреть пропорциональность респирабельной фракции и других диапазонов размеров (например, массы, оседающей в сопле импактора).

42. 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)

43. Необходимо определить количество действующего вещества, оседающее в пусковом механизме и мундштуке, а также, при необходимости, на других частях ингалятора, и, если применимо, подтвердить его согласованность с корректирующим фактором,

использованным для обоснования количества вне клапана (или вне изделия для доставки), приведенного в информации о препарате.

Скорость доставки действующего вещества
и общее доставляемое количество
(ОТД 3.2.P.2.4)

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

Требования к встряхиванию
(ОТД 3.2.P.2.4)

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

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

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

47. Следует определить требуемое количество высвобождений для прокачки, необходимое для того, чтобы последующие дозы укладывались в предельные значения спецификации на лекарственный препарат по однородности высвобождаемых доз.

48. Медицинскому работнику и потребителю необходимо представить инструкции по прокачке.

Повторная прокачка контейнера (ОТД 3.2.Р.2.4)

49. Необходимо провести исследование обоснованности продолжительности хранения препарата в отсутствие применения (после первоначальной прокачки) до повторной прокачки в соответствии с рекомендациями, приведенными в информации о препарате, а также требуемого количества повторных высвобождений для прокачки. В целях определения влияния положения до начала исследования, контейнеры необходимо хранить в различных положениях. Необходимо также предусмотреть

испытание препаратов на различных стадиях жизни контейнера. Необходимо использовать множественные точки. Следует определить требуемое количество повторных высвобождений для прокачки, необходимое для того, чтобы последующие дозы укладывались в предельные значения спецификации на лекарственный препарат по однородности высвобождаемых доз. Медицинскому работнику и потребителю необходимо представить инструкции по повторной прокачке, включая рекомендации по положению при хранении.

Требования к очистке (ОТД 3.2.P.2.4)

50. Для обоснования рекомендуемых инструкций по очистке, предоставляемых медицинскому работнику и потребителю (включая метод и частоту), необходимо представить данные об однородности высвобождаемой дозы и респирабельной 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)

51. Необходимо провести исследования с целью определения влияния хранения при низкой температуре на функциональные характеристики препарата. Контейнеры необходимо хранить в различных положениях не менее 3 часов при температуре ниже

температуры замерзания (0 С), а затем подвергнуть их немедленному испытанию.

52. Следует определить требуемое количество высвобождений, необходимое для того, чтобы последующие дозы укладывались в предельные значения спецификации на лекарственный препарат по однородности высвобождаемых доз и респирабельной фракции. Если препарат не выдерживает испытание (например, количество требуемых повторных высвобождений для прокачки превышает количество, указанное в информации о препарате), следует провести дополнительное исследование с целью определения метода и продолжительности, необходимых для достаточного согревания контейнеров с целью достижения удовлетворительных функциональных свойств.

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

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

54. Необходимо провести исследования с целью определения влияния температурной цикличности на функциональные характеристики препарата. Контейнеры необходимо хранить в

различных положениях, чередуя рекомендуемые условия хранения и температуру ниже температуры заморзания (0 °С).

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

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

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

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

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

58. Необходимо изучить эксплуатационные характеристики препарата в условиях, имитирующих применение пациентами. К ним

относится активация изделия для доставки с частотой, обозначенной в информации о препарате.

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

60. В целях имитации вибрации при транспортировке и применении необходимо подтвердить вибрационную стабильность порошковых смесей. Значительные колебания высвобождаемой дозы и (или) респирабельной фракции необходимо всесторонне проанализировать в свете безопасности и эффективности препарата.

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

61. Необходимо описать разработку изделия для доставки. В процессе разработки следует проанализировать все изменения дизайна (например, изменение материалов компонентов) и (или) процесса производства изделия для доставки (например, укрупнение с однокамерного до многокамерного изделия), с позиций влияния на функциональные характеристики препарата (например, высвобождаемую дозу, респирабельную фракцию и т.д.). Если в клинических исследованиях использовались изделия-прототипы, необходимо представить соответствующие данные, подтверждающие эквивалентность прототипа (прототипов) препарату, предназначенному выведению на рынок.

62. Для порошковых ингаляторов с дозирующим устройством необходимо подтвердить наличие мер безопасности, предотвращающих

случайное многократное дозирование (и последующее вдыхание пациентом).

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

64. Каждая единица порошковых ингаляторов с дозирующим устройством должна иметь счетчик или иной индикатор заполнения, чтобы дать пациенту указания о том, когда было достигнуто количество высвобождений, обозначенное в информации о препарате. Рекомендуется также включение счетчиков доз в другие многодозные препараты.

Эффективность консерванта (ОТД 3.2.P.2.5)

65. Для препаратов, содержащих консервант, необходимо провести исследование, подтверждающее эффективность консерванта.

Совместимость (ОТД 3.2.P.2.6)

66. Если препарат подлежит разведению перед введением, необходимо подтвердить совместимость со всеми растворителями в диапазоне предлагаемых разведений, указанных в информации

о препарате. Эти исследования следует проводить, в том числе, с состаренными образцами, они должны охватывать срок хранения разведенного препарата, указанный в информации о препарате. Если, согласно информации о препарате, допускается одновременное применение с другими лекарственными препаратами, необходимо подтвердить совместимость с основным препаратом, а также с одновременно применяемым препаратом.

67. Необходимо провести испытания на такие показатели как рН, распределение по размеру капель, скорость выхода и общий выход препарата, оценить возможность образования осадка. При этом, отличия от оригинального препарата необходимо оценить на предмет их значимости.

3.1.2. Назальные препараты

68. В целях установления характеристик назальных препаратов, как правило, проводят испытания, включенные в таблицу 2. Как указано в таблице 2, разные виды назальных лекарственных препаратов требуют проведения разных испытаний.

69. Исследования по фармацевтической разработке необходимо проводить в соответствии с разделом 3.1 настоящего Руководства, за исключением испытаний на респирабельную фракцию.

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

Исследования по фармацевтической разработке
назальных препаратов

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозовые капли	многодозные капли	однодозовые спреи	многодозные 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 (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 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	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Исследования по фармацевтической разработке	Аэрозоли назальные дозированные	Назальные порошки (с дозирующим устройством)	Назальные жидкости				
			однодозовые капли	многодозные капли	однодозовые спреи	многодозные дозированные спреи	недозированные спреи

характеристики при низких температурах

Функциональные характеристики при температурной цикличности

Влияние влажности окружающей среды

Устойчивость (робастность)

Разработка изделия для доставки

Эффективность консерванта

Определение выхода содержимого упаковки

Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да
Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Нет	Нет	Да ²	Да ²	Да ²	Да ²	Да ²
Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

¹ – В отношении суспензий.

² – При наличии консерванта.

3.2. Производство лекарственного препарата

71. Для полной характеристики препарата информация о составе должна содержать данные о концентрации действующего вещества в готовой форме, его номинальное количество и целевое доставляемое количество.

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

73. Процесс производства всех препаратов 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 и испытания на утечку аэрозольных препаратов, укупоривание блистеров порошковых ингаляторов, измерение крутящего момента винтовых насосов).

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

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

3.3. Вспомогательные вещества

76. Помимо обычных фармакопейных требований в спецификации необходимо включить дополнительные испытания для установления характеристик используемого материала. Например, в отношении порошковых ингаляторов, необходимо предусмотреть испытание и

подходящее многоточечное испытание на размер частиц вспомогательного (вспомогательных) вещества (веществ) (например, лактозы) или, в соответствующих случаях, в отношении гранул вспомогательных веществ и (или) действующего вещества. Допустимые нормы для этого испытания необходимо квалифицировать результатами анализа серий, использованных для производства лекарственного препарата для *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических) исследований, при этом для подтверждения регламентируемых норм допускается использование данных *in vitro*, полученных с использованием каскадного импактора (импинджера).

77. Для контроля других физических параметров можно ввести в спецификацию 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 *in vitro* результаты анализа готового препарата, полученного с использованием различных серий из каждого источника. При выполнении этих условий, вносить в спецификацию какие-либо параметры помимо распределения по размеру частиц (если применимо), не требуется.

78. Кроме того, необходимо предусмотреть контроль микробиологической чистоты используемых вспомогательных веществ и, если применимо, привести обоснование не проведения рутинных испытаний на микробиологическую чистоту.

3.3.1. Фармакопейные вспомогательные вещества

79. Вспомогательные вещества, имеющие устоявшуюся историю применения в составе лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов, подвергаются испытаниям в соответствии со статьей, принятой фармакопеей, допускается использовать без представления данных о безопасности самого вспомогательного вещества при условии, что используемые количества являются стандартными для данного пути введения. Любое вспомогательное вещество, не имеющее устоявшуюся историю использования в составе лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов, требует подтверждения безопасности нового пути введения, и может быть обсуждено с уполномоченным органом государства-члена.

3.3.2. Нефармакопейные вспомогательные вещества

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

3.4. Спецификация (спецификации) лекарственного препарата

81. В настоящем разделе приводятся включаемые в спецификацию испытания, специфичные для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов. Стандартные испытания лекарственного препарата, включаемые в спецификацию (например, идентификация (подлинность), родственные примеси, продукты деградации, количественное определение действующего вещества, рН), не описаны, однако их также необходимо включать в спецификацию. Для этого следует руководствоваться другими документами, входящими в право Союза или законодательством государств-членов в сфере обращения лекарственных средств

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

83. Целесообразно также учесть возможность влияния процесса производства и данные по стабильности. Кроме того, возможны различающиеся предельные значения на выпуск и конец срока хранения, их необходимо четко описать и обосновать. Для составления спецификаций, испытаний на выпуск и окончание срока хранения, периодических испытаний и т. д. следует обратиться к руководству по подготовке нормативного документа по качеству лекарственных средств и требованиям к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утверждаемым Комиссией.

3.4.1. Препараты для ингаляций

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

Таблица 3

Испытания, включаемые в спецификацию лекарственных 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	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 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
Респирабельная фракция 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

Испытания, включаемые в спецификацию лекарственного препарата	Аэрозоли дозированные	Порошки		Жидкие препараты для ингаляций		Неаэрозольные дозированные лекарственные препараты
		с дозирующим устройством	предварительно дозированные	однодозовые	многодозовые	
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.

² – Для суспензий.

³ – Если препарат стерилен.

⁴ – При наличии консерванта.

⁵ – С оценкой на типах небулайзеров, указанных в информации о препарате, если не указано иное.

Описание

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

Количественное определение

86. Необходимо определить количество действующего вещества на единицу дозы, массы или объема препарата. Для однодозовых препаратов количество действующего вещества должно быть указано в расчете на одну дозу. Для лекарственных препаратов применяются

допустимые стандартные нормы количественного определения, указанные в Фармакопее Союза или в фармакопеях государств-членов.

Содержание влаги

87. Предел содержания влаги должен быть установлен на основании результатов исследования стабильности. Если результаты стабильны на протяжении срока хранения препарата или какие-либо изменения в содержании влаги не приводят к изменениям любых других параметров, испытание из спецификации допускается исключить.

Средняя высвобождаемая доза

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

Однородность высвобождаемых доз

89. Испытание на однородность высвобождаемых доз необходимо проводить в соответствии с методом, принятым Фармакопеей Союза или должным образом валидированной альтернативной методики. Применяемые предельные значения должны согласовываться с требованиями Фармакопеи Союза или с соответствующими допусками

для определения вариабельности в пределах изделия и между изделиями.

90. При предоставлении обоснования, для готовых лекарственных форм, представляющих собой растворы, допускается использовать однородность массы высвобождаемых доз вместо однородности содержания высвобождаемых доз.

Однородность дозированных единиц

91. Однородность содержания должна быть определена на образцах, полученных из контейнеров в соответствии с информацией о препарате, представленной потребителям и медицинским работникам. Необходимо обосновать допустимые предельные значения, принимая во внимание фармакопейные требования Фармакопеи Союза и фармакопей государств-членов.

92. При предоставлении обоснования, для готовых лекарственных форм, представляющих собой растворы, допускается использовать однородность массы высвобождаемых доз вместо однородности содержания.

Респирабельная фракция

93. Определение величины респирабельной фракции необходимо проводить, используя валидированный метод на основе каскадного импактора или импинджера, или валидированного, альтернативного метода. В целом, допустимо установить верхний и нижний пределы результатов объединенных каскадов, соответствующих распределению по размеру частиц с диаметром менее чем 5 мкм, однако при достаточном обосновании допустимы альтернативные пределы.

Предпочтительно определять массу действующего вещества, чем процент высвобождения дозы (или иной производный параметр). Иногда целесообразны дополнительные критерии, такие как групповые каскады или предельные значения масс-медианного аэродинамического диаметра (ММАД, MMAD) и (или) геометрического стандартного отклонения, если одной лишь респираторной фракции недостаточно для полной характеристики распределения частиц по размеру в терапевтической дозе. Может потребоваться контроль распределения по размеру частиц, превышающих 5 мкм в диаметре, в зависимости от значимости этой фракции для терапевтического индекса препарата.

94. Во всех случаях предельные значения необходимо квалифицировать результатами определения величины респираторной фракции для серий, использованных в *in vivo* (опорных и (или) сравнительных клинических исследованиях), которые необходимо указывать на высвобождаемую и основную дозы.

Скорость утечки (герметичность)

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

Микробиологическая чистота

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

Стерильность

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

Экстрагируемые (вымываемые) вещества

98. В зависимости от результатов исследования по фармацевтической разработке на экстрагируемые (вымываемые) вещества, в особенности результатов оценки безопасности, принимается решение о включении или не включении в спецификацию испытания и квалифицированных норм содержания экстрагируемых (вымываемых) веществ.

Содержание консерванта

99. Необходимо провести количественное определение консерванта.

Количество высвобождений на контейнер (количество доз)

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

3.4.2. Назальные препараты

101. Приводимый ниже перечень содержит испытания, как правило, включаемые в спецификации назальных лекарственных препаратов. Как отмечается в таблице 4, не каждый тип назальных препаратов требует проведения всех видов испытаний. Испытания

необходимо проводить в соответствии с испытаниями, описанными в подразделе 3.4.1 настоящего Руководства, дополнив их испытаниями на распределение частиц (капель) по размеру, если применимо.

Распределение по размеру частиц (капель)

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

Таблица 4

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

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
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 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 по размеру частиц (капель)	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.

3.5. Система упаковки (укупорки) лекарственного препарата

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

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

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

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

3.6. Стабильность лекарственного препарата

107. Необходимо с помощью испытаний, определяющих стабильность включенных в спецификацию лекарственного препарата показателей, исследовать стабильность всех лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов, в соответствии с

рекомендациями Союза. При необходимости контролируют потерю в массе.

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

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

110. Потребителю необходимо представить информацию о применении препарата после извлечения из защитной упаковки.

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

**Сведения
об исследованиях по фармацевтической разработке
воспроизведенных препаратов**

Воспроизведенные препараты претендуют на истинную аналогичность по отношению к оригинальному (референтному) лекарственному препарату. Терапевтическую эквивалентность по отношению к оригинальному препарату необходимо подтвердить результатами исследований *in vivo* и (или) *in vitro* (руководство по клиническим исследованиям ингаляционных препаратов, утверждаемое Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия)). Во всех случаях сопоставимость воспроизведенного и оригинального препарата необходимо подтверждать в условиях *in vitro* в соответствии с нижеследующим.

Лекарственные препараты для ингаляций

В отношении аэрозольных дозирующих ингаляторов, порошковых ингаляторов и дозирующих небулайзеров необходимо представить *in vitro* данные о воспроизведенном препарате в сравнении с оригинальным препаратом, о полном профиле распределения по размерам частиц на отдельном каскаде с использованием каскадного импактора (импинджера). Если есть зависимость от скорости потока, необходимо испытать диапазоны скоростей потока. Кроме того, необходимо сравнить высвобождаемую дозу. Для жидких препаратов

для ингаляций полное распределение по размеру капель воспроизведенного препарата необходимо сравнить с оригинальным препаратом с использованием валидированного метода, такого как лазерная дифракция. Кроме того, необходимо сравнить скорость выхода и общий выход действующего вещества. Если применимо, аэрозоль необходимо получить с помощью небулайзерной (небулайзерных) системы (систем) и условий, использованных *in vivo*.

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

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

Все различия сверх нормальной аналитической вариабельности необходимо сопровождать обоснованием, почему такие различия не приведут к разным характеристикам поступления и (или) абсорбции.

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

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

однородность высвобождаемой дозы и респирабельная фракция в диапазоне скоростей потоков, создаваемых пациентом – если *in vivo*

исследования не проведены, необходимо обосновать изученный диапазон скоростей потока;

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

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

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

Назальные препараты

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

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

В отношении назальных спреев необходимо представить полные сравнительные данные о воспроизведенном и оригинальном препаратах относительно распределения по размеру капель с использованием валидированного метода, такого 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 препарата и инноватора.

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

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

Информация для потребителей и медицинских работников

Помимо общих требований, в общую характеристику лекарственного препарата необходимо включить информацию, специфичную для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов. Требования к информации, специфичной для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных препаратов приведены 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»

Лекарственные препараты для ингаляций

Раздел 2. Качественный и количественный состав

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

В отношении всех препаратов, содержащих новые действующие вещества, и препаратов, содержащих известные действующие вещества, впервые используемые в составе препаратов для ингаляций,

необходимо указывать высвобождаемую дозу или альтернативную характеристику (например, респирабельную фракцию), если альтернативная характеристика согласована уполномоченными органами государств-членов.

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

Раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения

Поскольку для разных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество, может быть указана одинаковая отмеряемая или 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) лекарственного препарата, необходимо четко указать, что лекарственный препарат не является взаимозаменяемым с другими лекарственными препаратами.

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

требования к встряхиванию;

применение при низких температурах;

необходимость в прокачке и повторной прокачке;

влияние скорости потока на функциональные характеристики препарата;

положение ингалятора в ходе ингаляции;
использование специфического спейсера (удерживающей камеры);
требования к очистке, включая указания для специфического спейсера (удерживающей камеры);

В отношении жидких препаратов для ингаляций необходимо указать небулайзерную (небулайзерные) систему (системы) и условия, которые подтвердили свою эффективность и безопасность *in vivo*, включая сведения о распределении по размеру капель, скорости доставки действующего вещества и общее доставляемое количество.

Раздел 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В отношении аэрозольных препаратов необходимо включить следующее указание: «Емкость содержит жидкость под давлением. Не подвергать воздействию температур выше 50 °C. Не прокалывать емкость».

Назальные препараты

Раздел 2. Качественный и количественный состав

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

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

указывать высвобождаемую дозу. В отношении зарегистрированных препаратов необходимо следовать действующей в каждом государстве-члене практике. В любом случае 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.

Раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

Раздел 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Руководству по качеству
лекарственных препаратов для
ингаляций и назальных
лекарственных препаратов

**Изделия для доставки,
включая спейсеры и удерживающие камеры**

Для всех изделий для доставки необходимо представить данные, подтверждающие сведения, включенные в общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш для пациента в отношении срока хранения изделия (до его применения и в процессе его применения), условий хранения (если это имеет значение) и количество допустимых заправок (если применимо).

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

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

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