



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## **Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье для ингаляционных и назальных лекарственных форм**

### **Особенности составления нормативного документа по качеству**

**Прокопов Илья Алексеевич**

начальник управления по качеству лекарственных средств № 4  
Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



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

**Рекомендация Коллегии Евразийской  
экономической комиссии от 07.09.2018 N 17**

- разработано на основе руководства Европейского медицинского агентства
  - EMA/CHMP/QWP/49313/2005 «Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products»
  - («Руководство по фармацевтическому качеству лекарственных препаратов для ингаляции и назальных лекарственных продуктов»)



# **Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов**

## **Лекарственные формы**

- аэрозоли для ингаляций дозированные
- порошки для ингаляций дозированные
  - жидкие препараты для ингаляций
- неаэрозольные лекарственные препараты для ингаляций
  - аэрозоли назальные дозированные
    - спреи назальные дозированные
      - назальные спреи
    - порошки назальные
    - капли назальные



# Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов

## Фармацевтическая разработка

### Лекарственные препараты для ингаляций

- Установление физических характеристик
- Обоснование минимального объема (массы) заполнения
- Экстрагируемые / вымываемые вещества
- Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в период использования контейнера
- Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в диапазоне скоростей потоков, создаваемых пациентом
- Количество мелкодисперсных частиц при использовании спейсера/удерживающей камеры
- Масса мелкодисперсных частиц в одной дозе
- Распределение по размеру частиц / капель
- Оседание в пусковом механизме / мундштуке
- Скорость доставки действующего вещества и общее высвобождаемое количество
- Требования к встряхиванию
- Требования к первичной и повторной прокачке
- Повторная прокачка контейнера
- Требования к очистке
- Функциональные характеристики при низких температурах
- Функциональные характеристики в связи с температурной цикличностью
- Влияние влажности окружающей среды
- Устойчивость (робастность)
- Разработка изделия для доставки / распыления
- Эффективность консерванта
- Совместимость

### Назальные лекарственные препараты



# Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов

## **Спецификация лекарственного препарата**

### **Лекарственные препараты для ингаляций**

- Описание
- Количественное определение
- Содержание влаги
- Средняя высвобождаемая доза
- Однородность высвобождаемых доз
- Однородность единиц дозирования
- Респирабельная фракция (масса мелкодисперсных частиц)
- Скорость утечки / герметичность
- Микробиологическая чистота
- Стерильность
- Вымываемые вещества
- Содержание консерванта
- Количество высвобождаемых доз в контейнере

### **Назальные лекарственные препараты**

- Распределение по размеру частиц / капель



## Фармацевтическая разработка лекарственного препарата

**Цель** - определение оптимальной лекарственной формы, производственного процесса, системы укупорки, микробиологических параметров и информации о препарате, которые обеспечат приемлемые функциональные характеристики препарата.

- Обоснование предложенной спецификации.
- Обеспечение гарантии того, что показатели качества и функциональные характеристики, которые обычно не подвергаются рутинным испытаниям, достаточно изучены.



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## Установление физических характеристик

действующего вещества и (или) вспомогательных веществ

- Растворимость
- Размер
- Форма
- Плотность
- Шероховатость
- Заряд
- Кристаллическая форма
- Влияние предварительной обработки на физические характеристики

## Обоснование минимального объема (массы) заполнения

для дозированных аэрозолей и порошков с дозирующим устройством

Необходимо подтвердить, что минимальный **заполняемый объем** отдельного контейнера, задаваемый процессом производства лекарственного препарата, **достаточен для получения количества активаций** дозирующего устройства (распылений, числа доз).

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 «масса мелкодисперсных частиц».**

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



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## Экстрагируемые / вымываемые вещества

- Для нефармакопейных пластиковых и резиновых компонентов системы упаковки (укупорки), которые вступают в контакт с лекарственным препаратом при хранении - **профиль экстрагируемых веществ.**
- **Профиль вымываемых веществ** - в отношении фармакопейных пластиковых и резиновых компонентов системы упаковки (укупорки).
- Для потенциально вымываемых веществ необходимо предпринять попытку их идентификации, провести оценку безопасности в соответствии с должным образом установленными пороговыми значениями безопасности.

## Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в период использования контейнера

- Постоянство минимальной высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в период использования контейнера начиная с первой дозы вплоть до последней дозы
- Профиль опустошения (убывания) (при необходимости)



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## **Однородность высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в диапазоне скоростей потоков, создаваемых пациентом**

Подтверждение постоянства минимальной высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц в диапазоне скоростей потоков, достигаемых предполагаемой популяцией пациентов (через устройство доставки)

## **Масса мелкодисперсных частиц при использовании спейсера/удерживающей камеры**

Определение влияния спейсера или удерживающей камеры на массу мелкодисперсных частиц, в т.ч. определение массы мелкодисперсных частиц до и после очистки спейсера или удерживающей камеры

## **Масса мелкодисперсных частиц в одной дозе**

Определение массы мелкодисперсных частиц, используя минимальную рекомендуемую дозу (при наличии технической возможности)



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## **Распределение по размеру частиц / капель**

- Информация о распределении частиц по размеру на отдельных каскадах: масса действующего вещества на каждом каскаде и кумулятивная масса
- При наличии нескольких дозировок - пропорциональность массы мелкодисперсных частиц

## **Оседание в пусковом механизме / мундштуке и других частях ингалятора**

Определение количества действующего вещества, оседающее в пусковом механизме и мундштуке, а также, при необходимости, на других частях ингалятора

## **Скорость доставки действующего вещества и общее доставляемое количество**

Результаты определения скорости доставки действующего вещества и общего доставляемого количества (общей дозы, доставляемой пациенту) с использованием имитатора дыхания

Аэрозоль получают, используя небулайзерную систему



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## **Требования к встряхиванию**

Подтверждение правильности инструкций по встряхиванию, представленных потребителю.

Изучение возможности образования пены и высвобождения неточной дозы вследствие излишнего встряхивания (посредством определения однородности высвобождаемой дозы).

## **Требования к первичной прокачке**

Обоснование количества высвобождений, которые необходимо затратить впустую 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.

## **Повторная прокачка контейнера**

Обоснование продолжительности хранения препарата в отсутствие применения (после первоначальной прокачки) до повторной, а также требуемого числа повторных высвобождений для прокачки.

В целях определения влияния положения до начала исследования контейнеры необходимо хранить в различных положениях.

Необходимо предусмотреть испытание препаратов на различных стадиях жизни контейнера.

## **Требования к очистке**

Обоснование рекомендуемых инструкций по очистке, предоставляемых медицинскому работнику и потребителю.

Данные об однородности высвобождаемой дозы и массы мелкодисперсных частиц или распределении по размеру капель в условиях применения пациентами в соответствии с инструкциями по прокачке, интервалами дозирования и типичным режимом дозирования.



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## **Функциональные характеристики при низких температурах**

Определение влияния хранения при низкой температуре на функциональные характеристики препарата

## **Функциональные характеристики при температурной цикличности**

Определение влияния температурной цикличности на функциональные характеристики препарата. Контейнеры необходимо хранить в различных положениях, чередуя рекомендуемые условия хранения и температуру ниже температуры замерзания (0 °С). В отношении суспензий необходимо предусмотреть исследование с чередованием рекомендуемых условий хранения и высокой температуры (например, 40 °С). Продолжительность хранения должна составлять не менее 24 часов при каждом условии; контейнеры необходимо хранить при каждом условии не менее пяти раз.

Контейнеры необходимо осмотреть на предмет видимых дефектов и провести испытания таких показателей, как скорость утечки, потеря в массе, однородность высвобождаемых доз, масса мелкодисперсных частиц, родственные примеси и содержание влаги.

## **Влияние влажности окружающей среды**

Определение влияния окружающей влаги на функциональные характеристики препарата.

## **Устойчивость (робастность)**

Изучение эксплуатационных характеристик препарата в условиях, имитирующих применение пациентами:

- активация изделия для доставки с частотой, обозначенной в информации о препарате
- перенос изделия для доставки в процессе применения
- имитация падения изделия для доставки
- надежность запирающего механизма (при наличии).
- имитация вибрации при транспортировке и применении (порошки)



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА лекарственных препаратов для ингаляций

## **Разработка изделия для доставки**

Анализ дизайна изделия и процесса производства изделия с позиций влияния на функциональные характеристики препарата

Для порошковых ингаляторов с дозирующим устройством – наличие мер безопасности, предотвращающих случайное многократное дозирование

В отношении активируемых вдохом изделий – подтверждение, что все целевые группы пациентов способны инициировать работу изделия для доставки

Каждый порошковый ингалятор с дозирующим устройством должен иметь счетчик или иной индикатор заполнения

## **Эффективность консерванта**

## **Совместимость**



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА назальных лекарственных препаратов

## Назальные препараты

Те же разделы, что и для ингаляционных лекарственных препаратов, за исключением испытаний по определению массы мелкодисперсных частиц – респирабельной фракции.

Дополнительно 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).



# СПЕЦИФИКАЦИЯ лекарственных препаратов для ингаляций

## **Описание**

Описание как готовой формы, так и всего изделия для доставки (например, включая механизм приведения в действие), если применимо.

## **Количественное определение**

Количество действующего вещества на единицу дозы, массы или объема препарата.

Для однодозных препаратов количество действующего вещества должно быть указано в расчете на одну дозу.

## **Содержание влаги**

Если какие-либо изменения в содержании влаги не приводят к изменениям любых других параметров, испытание из спецификации допускается не включать; но необходимо всесторонне объяснить в разделе «Обоснование спецификации».



# СПЕЦИФИКАЦИЯ лекарственных препаратов для ингаляций

## NEW

### **Средняя высвобождаемая доза**

Количество действующего вещества в одной высвобождаемой дозе.

Допустимые нормы  $\pm 15\%$  от указанного значения на этикетке.

### **Однородность высвобождаемых доз**

Фармакопейные требования.

Для готовых лекарственных форм, представляющих собой растворы, допускается использовать однородность массы высвобождаемых доз вместо однородности высвобождаемых доз.

### **Однородность дозированных единиц**

Фармакопейные требования.

Для готовых лекарственных форм, представляющих собой растворы, допускается использовать однородность массы высвобождаемых доз вместо однородности содержания.



# СПЕЦИФИКАЦИЯ лекарственных препаратов для ингаляций

## Однородность высвобождаемых доз

**ВАЖНО** - Необходимо оценивать дозы, полученные как ИЗ ОДНОГО КОНТЕЙНЕРА, так и дозы, полученные ИЗ РАЗНЫХ КОНТЕЙНЕРОВ .

2 подраздела

ИЗ <b>ОДНОГО</b> (1 стадия)	ИЗ <b>РАЗНЫХ</b> (1 стадия):
На примере 100 доз: <input type="checkbox"/> 1, 2, 3 <input type="checkbox"/> 48, 49, 50, 51 <input type="checkbox"/> 98, 99, 100	Используют 10 контейнеров – по одной дозе из каждого
<p><b>ВОЗМОЖЕН КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД:</b> Используют 3 контейнера – А, В и С Контейнер А: 1 – 48 – 98 Контейнер В: 2 – 49, 50 – 99 Контейнер С: 3 – 51 – 100</p>	



# СПЕЦИФИКАЦИЯ лекарственных препаратов для ингаляций

## **Респирабельная фракция (масса мелкодисперсных частиц)**

Каскадный импактор или импинджер.

Предпочтительно определять массу действующего вещества, нежели процент высвобождения дозы (или иной производный параметр).

## **Скорость утечки / герметичность**

## **Микробиологическая чистота / стерильность**

## **Вымываемые вещества**

В зависимости от результатов исследования по фармацевтической разработке на экстрагируемые и вымываемые вещества.

## **Содержание консерванта**

## **Количество высвобождений на контейнер (количество доз)**

Не менее заявленного.



# СПЕЦИФИКАЦИЯ назальных лекарственных препаратов

Те же показатели качества, что и для ингаляционных лекарственных препаратов, за исключением испытаний по определению массы мелкодисперсных частиц (респирабельной фракции).

## **Дополнительно**

### **Распределение по размеру частиц / капель**

Допустимый диапазон медианного диаметра частиц/ капель размером до 10 мкм и для частиц/ капель размером до 10 мкм.

### **Процент выхода содержимого упаковки**

Для недозированных спреев.

### **Объем содержимого упаковки**



**Спасибо**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения