



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ФАРМАЦЕВТИЧНА ЯКІСТЬ ПРЕПАРАТІВ
ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ ТА НАЗАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013

Видання офіційне

Київ

Міністерство охорони здоров'я України
2013

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»)
ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук; **О. Соловйов**, канд. мед. наук
ВНЕСЕНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів
 - 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2013 № 398
 - 3 Настанова відповідає документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency):
EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. – Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. – London, 21 June 2006
(EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. – Настанова з фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів. – Лондон, 21 червня 2006)
- Ступінь відповідності – модифікований (MOD)
- Переклад з англійської (en)
- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Зміст

	С.
Національний вступ	V
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	5
Позначки та скорочення	8
Правила щодо фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів	9
1 Вступ	9
2 Сфера застосування	10
3 Правові підстави	10
4 Основні положення настанови	10
4.1 Специфікація на лікарську речовину	10
4.2 Фармацевтична розробка лікарського препарату	11
4.2.1 Препарати для інгаляції	12
4.2.1.1 Фізичні властивості (STD 3.2.P.2.1.1 та 3.2.P.2.1.2)	14
4.2.1.2 Обґрунтування мінімального наповнення (STD 3.2.P.2.2.2)	14
4.2.1.3 Речовини, що екстрагуються/виділяються (STD 3.2.P.2.4)	15
4.2.1.4 Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера (STD 3.2.P.2.4)	15
4.2.1.5 Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток в діапазоні швидкості потоку, що залежить від пацієнта (STD 3.2.P.2.4)	16
4.2.1.6 Кількість дрібнодисперсних часток з використанням спейсера / розширювальної камери (STD 3.2.P.2.4)	17
4.2.1.7 Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі (STD 3.2.P.2.4)	17
4.2.1.8 Розподіл часток/крапель за розміром (STD 3.2.P.2.4)	18

4.2.1.9 Осадження на розпилювачі/насадці (CTD 3.2.P.2.4)	18
4.2.1.10 Ступінь доставки ліків та загальна кількість ліків, що доставляється (CTD 3.2.P.2.4)	19
4.2.1.11 Вимоги до струшування (CTD 3.2.P.2.4)	19
4.2.1.12 Перше використання контейнера (CTD 3.2.P.2.4)	19
4.2.1.13 Використання контейнера після перерви (CTD 3.2.P.2.4)	19
4.2.1.14 Вимоги до очищення (CTD 3.2.P.2.4)	20
4.2.1.15 Функціонування при низькій температурі (CTD 3.2.P.2.4)	20
4.2.1.16 Функціонування при зміні температур (CTD 3.2.P.2.4)	21
4.2.1.17 Вплив вологості навколишнього середовища (CTD 3.2.P.2.4)	21
4.2.1.18 Стійкість (CTD 3.2.P.2.4)	21
4.2.1.19 Розробка пристрою доставки (CTD 3.2.P.2.4 та 3.2.R)	22
4.2.1.20 Ефективність консервантів (CTD 3.2.P.2.5)	22
4.2.1.21 Сумісність (CTD 3.2.P.2.6)	22
4.2.2 Назальні препарати	23
4.3 Виробництво лікарського препарату	24
4.4 Допоміжні речовини	25
4.4.1 Фармакопейні допоміжні речовини	26
4.4.2 Допоміжні речовини, не описані у фармакопеї	26
4.5 Специфікація(ї) на лікарський препарат	26
4.5.1 Препарати для інгаляції	27
4.5.1.1 Опис	28
4.5.1.2 Кількісне визначення	28
4.5.1.3 Вміст води	28
4.5.1.4 Середня доза, що доставляється	28
4.5.1.5 Однорідність дози, що доставляється	29
4.5.1.6 Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	29
4.5.1.7 Кількість дрібнодисперсних часток	29
4.5.1.8 Рівень витоку	30

4.5.1.9 Мікробіологічна чистота	30
4.5.1.10 Стерильність	30
4.5.1.11 Речовини, що виділяються	30
4.5.1.12 Вміст консервантів	30
4.5.1.13 Кількість розпилень у розрахунку на один контейнер	30
4.5.2 Назальні препарати	30
4.5.2.1 Розподіл часток/крапель за розміром	31
4.6 Система контейнер / закупорювальний засіб для лікарського препарату	32
4.7 Стабільність лікарського препарату	32
Додаток I Препарати-генерики	34
Додаток II Інформація для споживачів та медичних працівників (коротка характеристика лікарського препарату)	37
Додаток III Пристрої, у тому числі спейсери та розширювальні камери	42
Національний додаток Бібліографія	43

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products», London, 21 June 2006 (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Настанова з фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів», Лондон, 21 червня 2006) [1].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

Загальний технічний документ (Common Technical Document – CTD) [2], прийнятий ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для застосування у людини), вимагає надати у модулі 3 реєстраційного дос'є структуровану інформацію щодо лікарських препаратів, у тому числі інформацію стосовно фармацевтичної розробки (п. 3.2.P.2), виробництва (п. 3.2.P.3), специфікацій (п. 3.2.P.5.1), системи контейнер / закупорювальний засіб (п. 3.2.P.7), стабільності (п. 3.2.P.8) тощо.

Порядок реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів в Україні також передбачає структуру реєстраційного дос'є у форматі загального технічного документа (CTD). В Україні введені в дію настанови з якості, які є методичною основою фармацевтичної розробки лікарських препаратів [3], викладення інформації про виробництво лікарських препаратів [4], розробки специфікацій [5], випробувань стабільності [6] тощо. Поряд з посиланнями на настанови з загальних питань, в CTD наведені посилання на більш специфічні настанови, присвячені окремим видам лікарських форм.

Нормативний документ EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. [1] присвячений фармацевтичній якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів, розробка та стандартизація яких є досить складною науковою проблемою і вимагає специфічних методичних підходів. Тому актуальною проблемою є введення в Україні настанови щодо фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів, гармонізованої з нормативним документом EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. [1]. Належна фармацевтична розробка та належна стандартизація мають сприяти досягненню необхідної якості таких препаратів, яку слід забезпечити на етапі виробництва згідно з правилами GMP [7, 8].

До цієї настанови були внесені окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та

вимоги до змісту нормативних документів» [9], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [10];

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлені згідно з вимогами державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [9] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [11]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа ЕМЕА/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products» [1]. «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– основні положення викладені в розділі «Правила щодо фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів» і в додатках I, II і III, в яких кожен структурний елемент і його номер відповідають таким в настанові ЕМЕА/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Нумери таблиць та малюнків у цій настанові відповідають номерам таблиць і малюнків в оригінальному нормативному документі;

– посилання на нормативні документи, надані в цій настанові, наведені в розділі «Нормативні посилання» та/або у національному додатку «Бібліографія»;

– зміст розділу «Definitions» («Визначення») викладено в розділі «Терміни та визначення понять»; при цьому терміни наведені за українською абеткою;

– у підрозділі 3 «Правові підстави» замість слів «Директива 2001/83/EC зі змінами» вказані правові підстави щодо державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів в Україні. У підрозділі 3 також зроблено примітку: «У ЄС правові підстави застосування документа ЕМЕА/CHMP/QWP/49313/2005 закладені Директивою 2001/83/EC та директивами, що її доповнюють, зокрема, Директивою 2003/63/EC (див. розділ «Нормативні посилання»^N)»;

– у п. 4.2 «Фармацевтична розробка лікарського препарату» додатково для зручності користування дана примітка зі структурою розділу 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтична розробка») реєстраційного доось у форматі CTD із зазначенням номерів і назв пунктів і підпунктів, що наведені в тексті цього документа;

– у п. 4.5 відносно рекомендації звертатися до інших настанов щодо специфікацій замість слів «(наприклад, до настанов ICH)» зазначено: («Див. Настанову CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) і Настанову 3AQ11a щодо специфікацій, а також гармонізовану з ними Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Настанови з

якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності»)^N;

– у тексті поряд з посиланням на настанови ІСН додатково зроблено посилання та гармонізовані настанови МОЗ України, поряд з посиланням на Європейську Фармакопею зроблено посилання та гармонізовану з нею Державну Фармакопею України, поряд з посиланням на стандарти ISO додатково зроблено посилання та гармонізовані з ними стандарти ДСТУ ISO. Бібліографічний опис документів за зазначеними темами наведено в розділі «Нормативні посилання» та/або в національному додатку «Бібліографія». Тому у тексті додатково вказано: (див. розділ «Нормативні посилання» та/або національний додаток «Бібліографія»);

– у Додатку І замість посилання на застарілу версію настанови CPMP/EWP/4151/00 «Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)» зазначена чинна актуалізована версія цього документа CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 зі зміненою назвою;

– у Додатку І у рекомендації, що слід звертатися до документів CPMP/EWP/239/95 «Note for Guidance on clinical requirements for locally applied locally acting products containing known constituents» та CPMP/EWP/QWP/1401/98 «Note for Guidance on Investigation of Bioavailability and Bioequivalence» додатково зазначена Настанова 42-7.1:2005 «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності»^N, що введена МОЗ України. Крім того, замість посилання на застарілу версію настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 зазначена чинна актуалізована версія цього документа CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (London, 20 January 2010);

– при згадуванні в тексті нормативних документів, прийнятих в ЄС, у виносках у кінці сторінки додатково рекомендували дивитись розділ «Нормативні посилання» та користуватися цими документами до прийняття в Україні гармонізованих з ними нормативних документів;

– у цій настанові відповідно до контексту замінені наступні слова: «заявка на отримання торгової ліцензії» («marketing authorization application») – на «реєстраційне досьє» (підрозділ 2); «в кожній державі ЄС» – на «Україна» (додаток II); «лідер бренд» («brand leader») – на «інноваційний препарат» (додаток II);

– при необхідності, у тексті поряд зі словами «інформація для споживачів та медичних працівників» або «коротка характеристика лікарського препарату» зазначено «інструкція для медичного застосування»^N (крім довідкового Додатка III), оскільки в Україні до цього документа включають таку саму інформацію;

– інші незначні доповнення виділені іншим шрифтом та літерою ^N.

Ця настанова має наступні технічні відхилення:

– Додаток III викладено як довідковий, оскільки його положення є обов'язковим тільки в ЄС. В виносці в кінці сторінки додатково зазначено:

«Див. розділ «Нормативні посилання». Рекомендується дотримуватись «основних вимог» до пристроїв, зазначених у Додатку 1 до Директиви Ради ЄС 93/42/ЕЕС до введення в дію в Україні нормативних документів або регламентів, що будуть містити такі вимоги».

Ця настанова придатна для застосування при фармацевтичній розробці, стандартизації, дослідженнях та виробництві препаратів для інгаляції і назальних препаратів для людини, для розробки відповідної реєстраційної та виробничої документації, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products» [1], а також у відповідні монографії Європейської Фармакопеї та Державної Фармакопеї України стосовно лікарських засобів для інгаляції, аеродинамічного визначення дрібнодисперсних часток та назальних лікарських засобів [12-14].

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Фармацевтична якість препаратів для інгаляції
та назальних препаратів**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**Фармацевтическое качество препаратов для ингаляции
и назальных препаратов**

MEDICINAL PRODUCTS

Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products

Чинна від 2013-05-18

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо фармацевтичної якості лікарських препаратів для інгаляції та назальних лікарських препаратів для людини.

Ця настанова застосовна до препаратів для інгаляції та назальних препаратів, що розробляють, реєструють та виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або імпорту до України.

Ця настанова поширюється на фармацевтичну розробку, дослідження та стандартизацію лікарських препаратів для інгаляції та назальних лікарських препаратів для людини, а також підготовку та експертизу реєстраційного досьє в форматі STD.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі – організаціям), які займаються фармацевтичною розробкою, стандартизацією, дослідженням, підготовкою реєстраційного досьє в форматі STD та подачею заявок на реєстрацію, а також виробництвом препаратів для інгаляції та назальних препаратів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також експертним та регуляторним органам у питаннях фармацевтичної оцінки реєстраційного досьє в форматі STD при реєстрації (перереєстрації) лікарських препаратів для інгаляції та назальних лікарських препаратів, проведенні аудиту та інспектування на відповідність GMP.

Ця настанова придатна для застосування при фармацевтичній розробці, стандартизації, дослідженнях та виробництві препаратів для інгаляції і назальних препаратів для людини, для розробки відповідної реєстраційної та виробничої документації, а також для експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність GMP.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

В цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 2. 2008 р.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів

Настанова 42-7.1:2005 Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності

ДСТУ ISO 2768-1:2001 Основні допуски. Частина 1. Допуски на лінійні та кутові розміри без спеціального позначення допусків

ДСТУ ISO 2768-2:2001 Основні допуски. Частина 2. Допуски геометричні для елементів без спеціального позначення допусків

European Pharmacopoeia. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010

(Європейська Фармакопея. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010)

The United States Pharmacopeia. 33 ed. (NF 28). – Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.

(Фармакопея Сполучених Штатів Америки. 33 вид. (NF 25). – Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.)

The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Brussels, February 6-7, 2002.

(Загальний технічний документ для реєстрації лікарських засобів для людини. – Гармонізована трибічна настанова ІЧН. – Брюссель, 6-7 лютого 2002)

Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medicinal devices // Official Journal of the European Communities. – OJ 169, 12.7.1997. – P. 1-43

(Директива 93/42/ЕЕС Ради ЄС від 14 червня 1993 р. стосовно виробів медичного призначення // Official Journal of the European Communities. – OJ 169, 12.7.1997. – С. 1-43)

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – Р. 67-128

(Директива 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 р. щодо зведення законів Співтовариства стосовно лікарських препаратів для людини // Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – С. 67-128)

Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products // Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003. – Р. 46-94

(Директива Комісії 2003/63/ЕС від 25 червня 2003, що доповнює Директиву 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЄС стосовно правил Співтовариства щодо лікарських засобів для людини. Додаток I: Аналітичні, фармакотоксикологічні та клінічні стандарти й протоколи стосовно випробувань лікарських засобів // Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003. – С. 46-94)

CPMP/EWP/239/95 final Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents, 1996

(CPMP/EWP/239/95 final Настанова щодо клінічних вимог до препаратів, що застосовують місцево й діють місцево та містять відомі компоненти, 1996)

CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000

(CPMP/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) Настанова щодо специфікацій: методики випробувань і критерії прийнятності для нових лікарських речовин і нових лікарських препаратів: хімічні речовини, 2000)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – V. 3A. – Guidelines. – Medicinal Products for Human Use. Quality and Biotechnology. – 3AQ11a. – Specifications and Control Tests on the Finished Product

(Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Т. 3А. – Настанови. Лікарські препарати для застосування у людини. Якість і

біотехнологія. – 3AQ11a. – Специфікації та контрольні випробування готового препарату)

CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3A (R2)) Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances, October 2006

(CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3A (R2)) Настанова щодо випробувань на домішки: Домішки в нових лікарських речовинах, жовтень 2006)

CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3B (R2)) Note for Guidance on Impurities in New Drug Products, June 2006

(CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3B (R2)) Настанова щодо домішок в нових лікарських препаратах, червень 2006)

CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr Guideline on the Investigation of Bioequivalence, London, 20 January 2010

(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr Настанова щодо дослідження біоеквівалентності, Лондон, 20 січня 2010)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – V. 3B. – Notice to Applicants. – Guidelines. – Medicinal Products for Human Use. – Safety, Environment and Information. – Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use. – July 2003 (CPMP/463/00)

(Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Т. 3В. – Вказівки для заявників. – Настанови. – Лікарські препарати для застосування у людини. – Безпека, навколишнє середовище та інформація. – Допоміжні речовини в маркуванні та листку-вкладиші на лікарські препарати для застосування у людини. – липень 2003 (CPMP/463/00))

CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents, London, 22 January 2009

(CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 Настанова щодо вимог до клінічної документації стосовно оральних препаратів для інгаляції (ОПІ), включаючи вимоги щодо доказу терапевтичної еквівалентності двох препаратів для інгаляції, використовуваних при лікуванні астми та хронічної обструктивної хвороби легенів (ХОХЛ) у дорослих, а також використовуваних при лікуванні астми у дітей та підлітків, Лондон, 22 січня 2009)

ISO 2768-1:1989 General tolerances – Part 1: Tolerances for linear and angular dimensions without individual tolerance indications

(ISO 2768-1:1989 Допуски загальні – Частина 1: Допуски на лінійні та кутові розміри без вказівки допусків на окремі розміри)

ISO 2768-2:1989 General tolerances – Part 2: Geometrical tolerances for features without individual tolerance indications

(ISO 2768-2:1989 Допуски загальні – Частина 2: Геометричні допуски для деталей без вказівки допусків на окремі розміри)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1] (див. національний додаток «Бібліографія»)^N.

Активация (*activation*)

Приведення в дію пристрою доставки лікарського препарату.

Відміряна доза (*metered dose*)

Кількість лікарської речовини, що міститься в дозувальній камері пристрою доставки.

Геометричне стандартне відхилення – GSD (*geometric standard deviation – GSD*)

Розраховують за допомогою графіка сумарного процентного вмісту маси часток як відношення маси часток з діаметром менше гранично допустимого по відношенню до маси часток з діаметром більше гранично допустимого за рівнянням:

$$(D_{84,13} \% / D_{15,87} \%)^{1/2}$$

Доза (*dose*)

Кількість лікарської речовини, що має бути прийнята за один раз, вказана в інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)^N; також це число розпилень, необхідних для доставки такої кількості лікарської речовини. Одна доза може складатися з декількох розпилень.

Доза, що доставляється (*delivered dose*)

Кількість лікарської речовини, що отримує споживач у розрахунку на одну дозу, без урахування кількості лікарської речовини, що осіла на пристрої доставки.

Дозований інгалятор не під тиском (*non-pressurised metered dose inhaler*)

Портативний пристрій доставки для інгаляцій, що містить водний розчин, суспензію або емульсію, за допомогою якого доставляють одну дозу шляхом одного або декількох розпилень.

Дозований інгалятор під тиском (*pressurised metered dose inhaler*)

Препарат для інгаляції у пристрої для доставки під тиском, що містить один або декілька пропелентів.

Дозований назальний спрей не під тиском (*non-pressurised metered dose nasal spray*)

Портативний пристрій доставки для назального введення, що містить водний розчин, суспензію або емульсію, за допомогою якого доставляють одну дозу шляхом одного або декількох розпилень.

Дозований назальний спрей під тиском (*pressurised metered dose nasal spray*)

Препарат для назального введення в пристрої для доставки під тиском, що містить один або декілька пропелентів.

Зазначення □□ в маркуванні (*label claim*)

Кількість лікарської речовини (як правило, на одне розпилення), зазначена в маркуванні препарату.

Інгалятор дозованих сухих порошків (*dry powder inhaler, pre-metered*)

Препарат для інгаляції, що містить заздалегідь відміряні дози, як правило, в капсулах або у блистерній упаковці.

Інгалятор-розпилювач (*nebuliser*)

Прилад, що використовується для безперервного розпилення рідин для інгаляції.

Інгалятор сухих порошків з пристроєм дозування (*dry powder inhaler, device-metered*)

Препарат для інгаляції, що містить резервуар з порошком і забезпечений пристроєм для дозування; дозування здійснюється за допомогою окремих розпилень.

Індекс терапевтичної дії (*therapeutic index*)

Співвідношення дози, що приводить до токсичних ефектів, і дози, необхідної для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Кількість дрібнодисперсних часток (*fine particle mass*)

Кількість лікарської речовини в препараті для інгаляції, яка, зазвичай, повинна мати такий розмір частинок, при якому вважається, що вона здатна

проникати в легені під час інгаляції (приблизно 5 мкм або менше), у розрахунку на одне розпилення або на одну дозу.

Мінімальна доза, що доставляється (*minimum delivered dose*)

Найменша рекомендована доза відповідно до інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)^N, виражена як доза, що доставляється.

Назальний препарат (*nasal product*)

Лікарський препарат (включаючи пристрій доставки, при необхідності), що призначений для введення у порожнину носа та/або глотки. Дія може бути місцевою або системною.

Планована доза, що доставляється (*target delivered dose*)

Кількість лікарської речовини, що очікується до виходу з пристрою при числі розпилень, необхідних для видачі дози.

Планована кількість, що доставляється (*target delivery amount*)

Кількість лікарської речовини, що очікується до виходу з пристрою доставки (тобто, без урахування кількості речовини, що осідає на пристрої або розпилювачі) при одному розпиленні.

Препарат для інгаляції (*inhalation product*)

Лікарський препарат (включаючи пристрій доставки, при необхідності), що призначений для введення в дихальні шляхи. Дія може бути місцевою або системною.

Препарат для розпилення (*product for nebulisation*)

Рідкий препарат для інгаляції, застосовуваний за допомогою інгаляторів-розпилювачів, що випускаються в промисловому масштабі.

Пристрій доставки (*delivery device*)

Сукупність компонентів системи контейнер / закупорювальний засіб, що служить для доставки ліків у дихальні шляхи (препарат для інгаляції) або в порожнину носа та/або глотки (назальний препарат).

Речовини, що виділяються (*leachables*)

Сполуки, що можуть виділятися із системи контейнер / закупорювальний засіб в препарат за звичайних умов зберігання і застосування.

Речовини, що екстрагуються (*extractables*)

Сполуки, що можуть екстрагуватися з системи контейнер / закупорювальний засіб в стресових умовах.

Розпилення (*actuation*)

Вихід ліків з пристрою доставки за допомогою однієї активації (наприклад, механічного впливу або вдиху).

Середній аеродинамічний діаметр маси – MMAD (*mass median aerodynamic diameter – MMAD*)

Діаметр сфери однакової густини, що має таку ж граничну швидкість осадження, як частка, що розглядається; отримують за допомогою графіка сумарного процентного вмісту кількості часток з діаметром менше, ніж зазначений гранично допустимий діаметр, по відношенню до кількості часток з діаметром більше гранично допустимого за допомогою визначення діаметру при співвідношенні їх кількості 50,00 %.

Система контейнер / закупорювальний засіб (*container closure system*)

Сукупність компонентів пакування, що вміщує і захищає лікарську форму. Система контейнер / закупорювальний засіб може служити пристроєм доставки.

Спрей (*spray*)

Див. розпилення (*actuation*).

Часовий інтервал дозування (*dosing interval*)

Рекомендований відрізок часу між прийомами доз, що вказаний в інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)^N.

Частина дози, що осіла на розпилювачі (*ex-actuator*)

Кількість лікарської речовини, що осіла на розпилювачі та не включається до дози.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	—	Європейський Союз
ПТФЕ	—	політетрафторетилен
CHMP	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських засобів для людини)
CTD	—	Common Technical Document (загальний технічний документ)
EMA	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
EWP	—	Efficacy Working Party (робоча група з ефективності)
GSD	—	Geometric Standard Deviation (геометричне стандартне відхилення)
ICH	—	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)

ISO	— International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
MMAD	— Mass Median Aerodynamic Diameter (середній аеродинамічний діаметр маси)
MOC	— micro-orifice collector (збірник с мікроотворами)
QWP	— Quality Working Party (робоча група з якості)

ПРАВИЛА ЩОДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ ТА НАЗАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

1. ВСТУП

Цей нормативний документ застосовний до лікарських препаратів для людини, призначених для доставки лікарської речовини в легені або на слизову оболонку носа з метою виявлення місцевого або системного ефекту. У документі описані в загальних рисах передбачувані аспекти якості лікарських препаратів, призначених для розміщення на ринку, однак викладені тут загальні принципи слід також враховувати стосовно препаратів, використовуваних при клінічних випробуваннях. Не передбачається, що всі описані випробування слід проводити щодо всіх серій для клінічних випробувань. Однак для оцінки препарату, пропонованого для розміщення на ринку, необхідна всебічна характеристика лікарської речовини і серій лікарського препарату, що використовуються при основних клінічних випробуваннях.

У даному документі обговорені тільки ті аспекти якості, що є специфічними для препаратів для інгаляцій і назальних препаратів, хоча також звернуто увагу на необхідність дослідження безпеки (наприклад, стосовно допоміжних речовин і речовин, що виділяються). Додаткові аспекти якості (наприклад, домішки, валідація процесу, випробування стабільності, специфікації), а також питання безпеки і ефективності описані в інших нормативних документах, включаючи настанови ІСН та/або настанови МОЗ України (див. розділ «Нормативні посилання» та/або національний додаток «Бібліографія»)^N.

Докладні вказівки щодо планування досліджень з фармацевтичної розробки (наприклад, дослідження щодо першого застосування) та аналітичні методики, застосовувані переважно до препаратів для інгаляції і назальних препаратів (наприклад, аналіз на каскадному імпакторі), не надані. Деяку інформацію з цих питань можна знайти в інших публікаціях (наприклад, у Фармакопеї США, Європейській Фармакопеї та/або Державній

Фармакопеї України^N, стандартах ISO та/або ДСТУ ISO^N) (див. розділ «Нормативні посилання» та/або національний додаток «Бібліографія»)^N. Також вважається, що велике різноманіття препаратів для інгаляції і назальних препаратів щодо складу і характеристик пристроїв доставки робить необхідною деяку гнучкість у методології випробувань.

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Цей документ призначений для складання нових реєстраційних досьє (у тому числі досьє щодо препаратів-генериків); в ньому не описані передбачувані аспекти якості у разі змін, що вносять в існуючі препарати для інгаляції та назальні препарати. Однак, загальні принципи, викладені тут, слід також враховувати при внесенні змін в існуючі препарати.

Цей документ розроблений стосовно препаратів, що містять лікарські речовини, отримані шляхом синтезу або напівсинтезу. Однак, загальні принципи, викладені у цій настанові, слід брати до уваги стосовно й інших препаратів для інгаляції та назальних препаратів.

У цьому документі розглянуті препарати для введення лікарської речовини в легені, такі як дозовані інгалятори під тиском, інгалятори сухих порошків, препарати для розпилення і дозовані інгалятори не під тиском, а також дозовані назальні спреї під тиском, назальні порошки та назальні рідини. Не розглядаються інгаляційні засоби для анестезії, а також назальні мазі, креми і гелі.

3. ПРАВОВІ ПІДСТАВИ

Закон України «Про лікарські засоби», чинні постанови Кабінету Міністрів України щодо порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів та чинні накази МОЗ України, зареєстровані в Міністерстві юстиції України, що регламентують порядок проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення^N.

Примітка. У ЄС правові підстави застосування документа ЕМЕА/CHMP/QWP/49313/2005 закладені Директивою 2001/83/ЕС та директивами, що її доповнюють, зокрема, Директивою 2003/63/ЕС (див. розділ «Нормативні посилання»^N).

4. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ

4.1 Специфікація на лікарську речовину

Для всіх препаратів для інгаляції і назальних препаратів, що містять лікарську речовину, яка не перебуває в розчиненому вигляді в будь-який момент під час виробництва препарату, зберігання або застосування, специфікація на лікарську речовину має містити тест по визначенню розміру часток і межі. Слід використовувати валідований метод визначення розміру часток (наприклад, лазерна дифрактометрія) та критерії прийнятності для різних точок у всьому діапазоні розподілу часток за розмірами.

Критерії прийнятності мають забезпечувати постійний розподіл часток за розмірами у відсотках до загального числа частинок в даних діапазонах розмірів. Мають бути чітко визначені межі для середнього, найбільшого та/або найменшого розміру часток. Межі прийнятності мають бути засновані на спостережуваному діапазоні варіювання з урахуванням розподілу часток за розмірами для тих серій, для яких встановлені прийнятні функціональні характеристики в досліджах *in vivo*, а також беручи до уваги призначення препарату. Також можуть бути враховані можливості процесу і дані зі стабільності за умови, що запропоновані критерії прийнятності відповідним чином кваліфіковані.

Якщо пропонуються альтернативні джерела лікарської речовини, доказ еквівалентності має включати відповідну характеристику фізичних властивостей і дослідження функціональних характеристик в досліджах *in vitro* (див. також п. «Фармацевтична розробка лікарського препарату»).

4.2 Фармацевтична розробка лікарського препарату

Дослідження з фармацевтичної розробки проводять для встановлення того, що лікарська форма, склад, виробничий процес, система контейнер / закупорювальний засіб, мікробіологічні характеристики та інструкції для застосування є належними, а результатом є препарат з прийнятними функціональними характеристиками.

Як правило, передбачається, що ці випробування при розробці мають бути проведені стосовно більш ніж однієї серії таким чином, щоб врахувати варіабельність від серії до серії. Для препаратів з одним дозуванням (силою дії) і однією системою контейнер / закупорювальний засіб досить випробувань двох серій. Для препаратів, упакованих за допомогою такої системи контейнер / закупорювальний засіб, що одночасно служить як пристрій доставки, дослідження, які стосуються доставки препарату, також мають бути проведені

більш ніж на одній серії компонентів системи контейнер / закупорювальний засіб. У випадку декількох дозувань (сил дії) і декількох розмірів упаковки може бути використаний брекетинг або план побудови матриць, щоб обмежити кількість необхідних випробовуваних зразків. Слід надати обґрунтування.

Мають бути представлені достатні дані, щоб обґрунтувати пропонувані специфікації або щоб надати достатню гарантію того, що функціональні характеристики, які не будуть випробовувати при рутинному контролі (наприклад, кількість перших доз, що відкидають, і контроль спорожнення) були досліджені в достатній мірі. Немає необхідності випробовувати всі серії, використовувані при клінічних випробуваннях, проте серії, застосовані при основних клінічних дослідженнях, мають бути охарактеризовані в достатній мірі, щоб обґрунтувати специфікації на лікарський препарат.

Якщо описані випробування не були проведені внаслідок особливої природи препарату або через гарантії встановлення параметра за допомогою інших способів, слід представити обґрунтування відмови від випробувань.

Примітка. У реєстраційному дос'є у форматі CTD інформацію щодо фармацевтичної розробки лікарського препарату наводять у розділі 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтична розробка»), який складається з таких пунктів і підпунктів:

- 3.2.P.2.1 «Components of the Drug Product» («Компоненти лікарського препарату»):
 - 3.2.P.2.1.1 «Drug Substance» («Лікарська речовина»);
 - 3.2.P.2.1.2 «Excipients» («Допоміжні речовини»);
- 3.2.P.2.2 «Drug Product» («Лікарський препарат»):
 - 3.2.P.2.2.1 «Formulation Development» («Розробка складу»);
 - 3.2.P.2.2.2 «Overages» («Надлишки»);
 - 3.2.P.2.2.3 «Physicochemical and Biological Properties» («Фізико-хімічні та біологічні властивості»);
- 3.2.P.2.3 «Manufacturing Process Development» («Розробка виробничого процесу»);
- 3.2.P.2.4 «Container Closure System» («Система контейнер / закупорювальний засіб»);
- 3.2.P.2.5 «Microbiological Attributes» («Мікробіологічні характеристики»);
- 3.2.P.2.6 «Compatibility» («Сумісність»);^N

4.2.1 Препарати для інгаляції

Для характеристики препаратів для інгаляції, як правило, слід проводити випробування, зазначені в таблиці 4.2.1. Не всі випробування необхідні для усіх видів препаратів для інгаляції, як зазначено в таблиці 4.2.1. Однак, які випробування з розробки слід проводити у відношенні якого препарату залежить від інструкцій щодо застосування, наведених у маркуванні (наприклад, тест на струшування для певних інгаляторів сухих порошків). Більш того, залежно від робочих характеристик пристрою доставки можуть знадобитися додаткові дослідження стосовно функціональних характеристик лікарського препарату.

Щодо додаткової інформації про випробування при фармацевтичній розробці препаратів-генериків див. Додаток І.

Щодо додаткової інформації про взаємозв'язок випробувань при фармацевтичній розробці та інформації для споживачів і медичних працівників (інструкції для медичного застосування)^Н див. Додаток ІІ.

Таблиця 4.2.1 – Дослідження з фармацевтичної розробки стосовно препаратів для інгаляції

Дослідження з фармацевтичної розробки	Дозовані інгалятори під тиском	Інгалятори сухих порошків		Препарати для розпилювання		Дозовані інгалятори не під тиском
		З пристроєм дозування	Дозовані	Одно-дозові	Багато-дозові	
1	2	3	4	5	6	7
(а) Фізичні властивості	Так*	Так	Так	Так*	Так*	Так*
(b) Обґрунтування мінімального наповнення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(с) Речовини, що екстрагуються/виділяються	Так	Ні	Ні	Так	Так	Так
(d) Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібно-дисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(е) Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток залежно від швидкості потоку	Ні	Так	Так	Ні	Ні	Ні
(f) Кількість дрібнодисперсних часток з використанням спейсеру	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(g) Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(h) Розподіл часток / крапель за розміром	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(і) Осадження на розпилювачі/насадці	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так

Продовження таблиці 4.2.1

1	2	3	4	5	6	7
(j) Ступінь доставки ліків и загальна кількість доставлених ліків	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Ні
(k) Вимоги до струшування	Так*	Ні	Ні	Так*	Так*	Так*
(l, m) Вимоги до першого використання контейнера та використання після перерви	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
(n) Вимоги до очищення	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(o) Функціонування при низькій температурі	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(p) Функціонування при зміні температур	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
(q) Вплив вологості навколишнього середовища	Так	Так	Так	Ні	Ні	Ні
(r) Стійкість	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(s) Розробка пристрою доставки	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(t) Ефективність консервантів	Ні	Ні	Ні	Так**	Так**	Так**
(u) Сумісність	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Ні
* Для суспензій. ** Якщо є консервант.						

4.2.1.1 Фізичні властивості (CTD 3.2.P.2.1.1 та 3.2.P.2.1.2)

Фізичні властивості, такі як розчинність, розмір часток, форма, густина, шорсткість, заряд і кристалічність лікарської речовини та/або допоміжних речовин, можуть впливати на однорідність і відтворюваність готового препарату. Дослідження з розробки мають включати фізичну характеристику лікарської речовини і допоміжних речовин з точки зору впливу фізичних властивостей на функціональні характеристики препарату.

Якщо необхідно, слід оцінити вплив попередньої обробки речовини (наприклад, мікронізації) на фізичні властивості.

4.2.1.2 Обґрунтування мінімального наповнення (CTD 3.2.P.2.2.2)

Для дозованих інгаляторів і інгаляторів сухих порошків з пристроєм дозування має бути проведене дослідження для доказу того, що мінімальне

наповнення окремого контейнера, яке визначено процесом виробництва лікарського препарату, є достатнім, щоб забезпечити вказану на етикетці кількість розпилень. Кінцеві дози (такі, як зазначено в маркуванні) мають задовольняти вимогам специфікації на лікарський препарат в межах, встановлених для однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток.

Для інгаляторів дозованих сухих порошоків і препаратів для розпилення критерії прийнятності для об'єму та/або маси наповнення мають бути обґрунтовані стосовно однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток.

4.2.1.3 Речовини, що екстрагуються/виділяються (CTD 3.2.P.2.4)

Для не описаних у фармакопеї пластикових і гумових компонентів контейнерів і закупорювальних засобів, що контактують з лікарським препаратом при зберіганні (наприклад, клапани), слід провести дослідження для визначення профілю речовин, що екстрагуються. Необхідно представити докладні відомості про план дослідження та його обґрунтування (наприклад, використовувані розчинники, температура, час зберігання), а також результати. Слід визначити, чи є які-небудь речовини, що екстрагуються, також речовинами, що виділяються, присутніми в препараті в кінці терміну зберігання препарату або на момент досягнення точки рівноваги, якщо вона досягається раніше. Профіль речовин, що виділяються, слід встановити також для фармакопейних пластикових і гумових компонентів контейнера і закупорювального засобу.

Слід спробувати ідентифікувати сполуки, які є речовинами, що виділяються, а також провести оцінку безпеки згідно з адекватно встановленими граничними значеннями для безпеки. Слід включити перехресні посилання на дані, наведені в Модулі 4 («Безпека»).

Залежно від рівнів вмісту і видів виявлених сполук слід представити обґрунтування включення випробування на речовини, що виділяються, і меж їх вмісту в специфікацію на лікарський препарат. Якщо можливо встановити кореляцію між профілями речовин, що екстрагуються і виділяються, контроль речовин, що виділяються, може бути виконаний за допомогою випробування стосовно речовин, що екстрагуються, і меж їх вмісту або для компонентів, або для вихідних матеріалів, якщо показана кореляція між їх рівнями у вихідних матеріалах і компонентах. Якщо вид і рівень вмісту виявлених речовин, що виділяються, не мають відношення до безпеки, рутинний контроль речовин, що виділяються, не є необхідним.

4.2.1.4 Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження для доказу постійності мінімальної дози, що доставляється (наприклад, при одному або декількох розпиленнях) і кількості дрібнодисперсних часток протягом терміну експлуатації контейнера від першої дози (після доз, що відкидаються відповідно до інструкцій щодо першого використання) до останньої дози, зазначеної в маркуванні. Контейнери слід використовувати і випробовувати відповідно до інформації для пацієнта (інструкції для медичного застосування^N) щодо положення при зберіганні та вимог до очистки, а також щодо мінімального інтервалу між дозами. Як правило, передбачається, що мають бути випробувані, щонайменше, 10 доз на початку, в середині і в кінці процесу спорожнення контейнера.

Отримані дози мають перебувати у встановлених в специфікації на лікарський препарат межах стосовно однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток. Результати, що не відповідають вимогам, слід пояснити.

Дози, отримані між останньою дозою, вказаною на етикетці, та останньою дозою, що спустошує контейнер, також мають бути випробувані стосовно однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток; якщо необхідно, слід надати інформацію щодо профілю зменшення. Мають бути досліджені, щонайменше, по три контейнери з двох різних серій. Це дослідження не потрібне, якщо контейнер забезпечений механізмом, що замикає пристрій та запобігає дозуванню після видачі кількості доз, зазначених у маркуванні.

4.2.1.5 Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток в діапазоні швидкості потоку, що залежить від пацієнта (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження для доказу постійності мінімальної дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток у діапазоні швидкостей потоку (через пристрій доставки), які досягаються пацієнтами передбачуваної групи, при постійному обсязі. Діапазон швидкостей потоку має бути обґрунтований за допомогою клінічних випробувань або опублікованих даних для такого ж пристрою доставки. Необхідно дослідити мінімальну (наприклад, 10-й перцентиль), середню та максимальну (наприклад, 90-й перцентиль) очікувану швидкість.

Залежно від результатів даного дослідження (наприклад, якщо мінімальна швидкість потоку не призводить до отримання прийнятної дози) слід вирішити питання про надання медичним працівникам інформації про вплив швидкості потоку на функціональні характеристики препарату.

4.2.1.6 Кількість дрібнодисперсних часток з використанням спейсера / розширювальної камери (CTD 3.2.P.2.4)

Щодо препаратів для інгаляції, які застосовують зі спейсером або з розширювальною камерою, слід провести дослідження, щоб визначити, чи змінюється при використанні спейсера або розширювальної камери кількість дрібнодисперсних часток. Якщо в інструкції з використання спейсера або розширювальної камери міститься графік очищення (наприклад, щотижнева очистка), кількість дрібнодисперсних часток слід визначати до і після очищення спейсера або розширювальної камери відповідно до інструкції, передбаченої для цього пристрою. Тест щодо визначення дрібнодисперсних часток, використовуваний для рутинних випробувань препарату, може бути змінений для імітування дій пацієнта зі спейсером або розширювальною камерою (наприклад, 2 секунди затримки, поперемінний вдих і видих).

Будь-які відмінності в кількості дрібнодисперсних часток слід оцінити з точки зору клінічної значущості з підтвердженням за допомогою клінічних даних, отриманих при використанні спейсера або розширювальної камери. Див. також регіональний додаток III: Пристрої, у тому числі спейсери та розширювальні камери (тільки для ЄС).

4.2.1.7 Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі (CTD 3.2.P.2.4)

Кількість дрібнодисперсних часток слід визначати при рутинному контролі, використовуючи мінімальну рекомендовану дозу, якщо це технічно можливо. Якщо в специфікацію на лікарський препарат включений тест щодо визначення кількості дрібнодисперсних часток з використанням розміру проби більше, ніж мінімальна рекомендована доза, необхідно провести дослідження, щоб довести, що розмір проби, використовуваний для рутинних випробувань, забезпечує результати, еквівалентні тим, що отримують при використанні мінімальної рекомендованої дози. Необхідно представити обґрунтування у разі виключення цього тесту (наприклад, для препаратів з маленькою дозою), а також у разі нееквівалентних результатів.

Кількість дрібнодисперсних часток в одній дозі слід визначати згідно з методом, наведеним у специфікації на лікарський препарат, який модифікують тільки в тому випадку, коли необхідно адаптувати зменшений розмір проби. Є

прийнятною стадія об'єднання перед аналізом. Вибір стадій об'єднання слід обґрунтувати. Якщо дослідження є нездійсненим належним чином через чутливість аналітичного методу, слід надати дані, що підтверджують таку заяву.

Отримані результати необхідно порівняти з результатами визначення кількості дрібнодисперсних часток, отриманими за допомогою немодифікованого методу визначення кількості дрібнодисперсних часток для тих самих серій. Будь-які відмінності слід оцінити з точки зору їх значущості.

4.2.1.8 Розподіл часток/крапель за розміром (CTD 3.2.P.2.4)

Щоб мати можливість оцінити повний профіль препарату, застосовуваного при дослідженнях *in vivo* (основні клінічні дослідження та/або порівняльне дослідження біодоступності), мають бути представлені дані щодо розподілу часток за розміром на окремому рівні. Ці дані мають бути представлені для серій, використовуваних при цих дослідженнях *in vivo*, а також для серій, репрезентативних для процесу серійного промислового виробництва.

З використанням багаторівневого імпактора або імпінджера слід визначити масу препарату на кожному рівні і загальну масу, що минула даний рівень, що переважніше, ніж відсоток від випущеної дози (або інший похідний параметр), оскільки при цьому може не виявлятися варіабельність дози, що доставляється. Як правило, слід представити діаграму відношення загального процентного вмісту часток з діаметром, який менше гранично допустимого, до вмісту часток більше гранично допустимого діаметра. Виходячи з цього, можна визначити середній аеродинамічний діаметр маси (MMAD) і геометричне стандартне відхилення (GSD), якщо необхідно (у разі нормального логарифмічного розподілу). Слід враховувати узгоджений баланс мас.

Якщо пропонується ряд з різною силою дії, слід розглянути пропорційність кількості дрібнодисперсних часток та часток з іншими розмірами (наприклад, кількості, що осіла на порту для вводу проб імпактора).

У разі розчинів для розпилення випробування щодо розподілу крапель за розмірами може бути проведено за допомогою інших методів (наприклад, лазерна дифрактометрія).

4.2.1.9 Осадження на розпилювачі/насадці (CTD 3.2.P.2.4)

Слід визначити кількість препарату, що осіла на розпилювачі або насадці, а також, якщо необхідно, довести, що вона постійна при будь-якому поправочному коефіцієнті, використовуваному для підтвердження заявленої

доза, яка видається клапанним пристроєм (або дози без кількості лікарської речовини, що осіла на пристрої доставки).

4.2.1.10 Ступінь доставки ліків та загальна кількість ліків, що доставляється (CTD 3.2.P.2.4)

Щоб мати можливість оцінити повний профіль доставки препарату, застосовуваного при дослідженнях *in vivo* (основні клінічні випробування та/або порівняльні), для серій, використовуваних при цих випробуваннях, мають бути представлені результати дослідження ступеня доставки ліків, а також загальної кількості доставлених ліків (тобто, загальної дози, що доставлена пацієнту). Слід застосовувати валідований метод (наприклад, імітатор вдиху). Аерозоль слід отримувати з використанням розпилювальної(их) системи (систем) і параметрів, що застосовуються при дослідженнях *in vivo*.

4.2.1.11 Вимоги до струшування (CTD 3.2.P.2.4)

Для препаратів, що потребують струшування перед застосуванням (відповідно до інструкції для застосування), необхідно провести дослідження для доказу того, що вказівки щодо струшування, надані споживачеві, є адекватними. За допомогою дослідження однорідності дози, що доставляється, слід перевірити здатність надмірного струшування приводити до утворення піни і неточного дозування.

4.2.1.12 Перше використання контейнера (CTD 3.2.P.2.4)

Слід провести дослідження, щоб підтвердити кількість рекомендованих у маркуванні розпилень, які мають бути відкинуті (початкові дози, що відкидаються) перед тим, як споживач буде застосовувати препарат перший раз. Перед початком дослідження контейнери слід зберігати в різних положеннях, щоб визначити вплив положення. Слід вказати і обґрунтувати тривалість зберігання перед проведенням дослідження.

Слід визначити кількість початкових розпилень, що відкидаються, необхідних для того, щоб наступні дози відповідали вимогам специфікації на лікарський препарат стосовно меж для однорідності дози, що доставляється.

Для споживачів і медичних працівників мають бути надані інструкції щодо першого використання.

4.2.1.13 Використання контейнера після перерви (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження щодо підтвердження рекомендованого у маркуванні часу, протягом якого препарат можна зберігати без застосування

(після першого використання) до повторного використання, а також кількість необхідних початкових доз, що відкидаються. Перед початком дослідження і під час його проведення контейнери слід зберігати в різних положеннях, щоб визначити вплив положення. Слід розглянути необхідність випробування препаратів на різних етапах використання контейнера. Слід використовувати множинні тимчасові точки контролю. Також слід визначити кількість відкинутих доз, необхідну для того, щоб наступні дози відповідали вимогам специфікації на лікарський засіб щодо меж для однорідності дози, що доставляється.

Медичним працівниками і споживачам мають бути надані інструкції щодо відкидання доз, включаючи будь-які необхідні інструкції стосовно положення при зберіганні.

4.2.1.14 Вимоги до очищення (CTD 3.2.P.2.4)

Необхідно надати дані щодо однорідності дози, що доставляється, і кількості дрібнодисперсних часток або розподілу крапель за розмірами для підтвердження рекомендованих інструкцій щодо очищення (включаючи спосіб і частоту), що надаються медичним працівникам і споживачам. Слід провести дослідження за умов звичайного застосування пацієнтом згідно з рекомендаціями щодо першого використання, інтервалів дозування і звичайного режиму прийому доз.

4.2.1.15 Функціонування при низькій температурі (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження для визначення впливу зберігання при низькій температурі на функціональні характеристики препарату. Контейнери слід зберігати в різних положеннях, щонайменше, протягом трьох годин при температурі нижче температури замерзання (0 °C), а потім негайно проводити випробування.

Слід визначити кількість відкинутих доз, потрібних для того, щоб наступні дози відповідали вимогам специфікації на лікарський препарат стосовно меж для однорідності дози, що доставляється, та кількості дрібнодисперсних часток. Якщо препарат не функціонує задовільно (наприклад, кількість відкинутих доз перевищує число відкинутих доз, потрібних відповідно до інструкції для застосування), слід провести додаткове дослідження, щоб визначити спосіб і час, необхідні для достатнього зігрівання контейнерів таким чином, щоб досягти задовільного функціонування.

Медичним працівниками і споживачам мають бути надані інструкції щодо користування при низькій температурі. Якщо таке дослідження не

проведено, медичним працівниками і споживачам має бути надана інформація про те, як і протягом якого відрізка часу слід зігрівати контейнер. Альтернативні підходи щодо препаратів для інгаляції, які не витримують низьких температур, слід повністю обґрунтувати.

4.2.1.16 Функціонування при зміні температур (CTD 3.2.P.2.4)

Має бути проведено дослідження для визначення впливу зміни температур на функціональні характеристики препарату. Контейнери слід зберігати в різних положеннях і при зміні температур від рекомендованої при умовах зберігання до температури, яка нижче температури замерзання (0 °C). Для суспензій слід розглянути зміну температур від рекомендованої при умовах зберігання до більш високої температури (наприклад, 40 °C); таке дослідження можна комбінувати з дослідженням при низькій температурі. Час зберігання має становити мінімум 24 години при кожній температурі, а контейнери слід зберігати при кожній температурі не менше 5 разів.

Контейнери слід перевіряти візуально на наявність будь-яких явних дефектів, а потім проводити такі випробування як рівень витоку, втрата у масі, однорідність дози, що доставляється, кількість дрібнодисперсних часток, супутні речовини і вміст вологи. Будь-які зміни порівняно з початковими результатами необхідно оцінити в плані їх значущості.

4.2.1.17 Вплив вологості навколишнього середовища (CTD 3.2.P.2.4)

Під час розробки необхідно досліджувати вплив вологості навколишнього середовища на функціональні характеристики препарату. У разі заздалегідь дозованих препаратів з використанням капсул особливу увагу слід приділити крихкості капсул при різних умовах вологості.

4.2.1.18 Стійкість (CTD 3.2.P.2.4)

Мають бути досліджені функціональні характеристики препарату при умовах, що моделюють застосування пацієнтом. Це включає приведення в дію пристрою доставки з такою частотою, яка вказана в інструкції для застосування. Слід розглянути питання поводження з інгалятором в період між застосуваннями та моделювання падіння пристрою доставки тощо, а також стійкості будь-якого механізму блокування.

Слід довести вібраційну стійкість сумішей порошків, щоб моделювати вібрації під час транспортування і застосування. Значні коливання дози, що доставляється, та/або кількості дрібнодисперсних часток слід всебічно обговорити в плані безпеки та ефективності препарату.

4.2.1.19 Розробка пристрою доставки (CTD 3.2.P.2.4 и 3.2.R)

Має бути описана розробка пристрою доставки. Будь-які зміни, внесені в дизайн (наприклад, зміна матеріалів, з яких виготовлені компоненти) та/або в процес виробництва пристрою доставки (наприклад, масштабування від однокамерної до багатокамерної технологічної оснастки) під час розробки препарату, слід обговорити в плані впливу на функціональні характеристики лікарського препарату (наприклад, доза, що доставляється, кількість дрібнодисперсних часток тощо). Якщо при клінічних випробуваннях були використані дослідні зразки пристроїв доставки, слід надати відповідні дані для доведення еквівалентності дослідних зразків і препарату, пропонованого для розміщення на ринку.

У разі інгаляторів сухих порошків з пристроєм дозування мають бути доведені заходи безпеки для запобігання випадковому відмірюванню декількох доз (і подальшого вдихання пацієнтом).

Для пристроїв доставки, що приводяться в дію при вдиху, мають бути надані дані для доказу того, що пацієнти всіх планованих груп здатні привести пристрій доставки в дію. Ця оцінка може бути проведена як частина програми клінічних досліджень під час вивчення поведінки пацієнтів з препаратом. Механізм приведення в дію слід всебічно охарактеризувати, що є частиною програми розробки пристрою доставки.

У разі інгаляторів сухих порошків з пристроєм дозування, кожна одиниця повинна мати лічильник або інший індикатор наповнення, що надає пацієнтові якусь вказівку про те, коли кількість розпилень, вказану на етикетці, вже було доставлено. Для інших багатодозових препаратів також бажана наявність лічильників доз.

4.2.1.20 Ефективність консервантів (CTD 3.2.P.2.5)

Для препаратів, що містять консервант, має бути проведено дослідження для доказу ефективності консерванту.

4.2.1.21 Сумісність (CTD 3.2.P.2.6)

Якщо препарат розбавляють перед введенням, необхідно довести сумісність з усіма розріджувачами у всьому діапазоні розбавлень, зазначених у маркуванні. Ці дослідження бажано проводити на зразках, що зберігалися; вони мають охоплювати період зберігання розведеного препарату, зазначений у маркуванні. Якщо в маркуванні зазначено спільне введення з іншими лікарськими препаратами, має бути доведена сумісність як щодо основного препарату, так і щодо спільно введенного препарату.

Мають бути випробувані такі параметри, як випадіння осаду, рН, розподіл крапель за розмірами, ступінь виходу і загальний вихід ліків; будь-які відмінності від первинного препарату мають бути оцінені в плані їх значущості.

4.2.2 Назальні препарати

Для характеристики назальних препаратів, як правило, слід проводити випробування, зазначені у таблиці 4.2.2. Не всі випробування необхідні для усіх видів назальних препаратів, як зазначено в таблиці 4.2.2.

Мають бути проведені дослідження з фармацевтичної розробки, як це обговорено в п. 4.2.1, за винятком випробувань з визначення кількості дрібнодисперсних часток.

Слід надати повну характеристику препарату в плані розподілу часток/крапель за розмірами. Має бути доведено, що осадження препарату відбувається в порожнині носа (тобто, шляхом демонстрації того, що переважна більшість часток/крапель мають розмір понад 10 мкм).

Таблиця 4.2.2 – Дослідження з фармацевтичної розробки для назальних препаратів

Дослідження з фармацевтичної розробки	Дозовані назальні спреї під тиском	Назальні порошки (з пристроєм дозування)	Назальні рідини			
			Краплі для одноразового застосування	Краплі для багаторазового застосування	Спреї для одноразового застосування	Дозовані спреї для багаторазового застосування не під тиском
1	2	3	4	5	6	7
(а) Фізичні властивості	Так*	Так	Так*	Так*	Так*	Так*
(b) Обґрунтування мінімального наповнення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(с) Речовини, що екстрагуються / виділяються	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
(d) Однорідність дози, що доставляється, протягом терміну експлуатації контейнера	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Так
(h) Розподіл часток / крапель за розміром	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так

Продовження таблиці 4.2.2

1	2	3	4	5	6	7
(i) Осадження на розпилювачі / насадці	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так
(k) Вимоги до струшування	Так*	Ні	Так*	Так*	Так*	Так*
(l, m) Вимоги до першого використання контейнера та використання після перерви	Так	Ні	Ні	Ні	Так	Так
(n) Вимоги до очищення	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(o) Функціонування при низькій температурі	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(p) Функціонування при зміні температур	Так	Ні	Ні	Ні	Так	Так
(q) Вплив вологості навколишнього середовища	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
(r) Стійкість	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(s) Розробка пристрою доставки	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(t) Ефективність консервантів	Ні	Ні	Так**	Так**	Так**	Так**
* Для суспензій. ** Якщо є консервант.						

4.3 Виробництво лікарського препарату

Для повної ясності стосовно складу препарату має бути вказана концентрація лікарської речовини в складі, кількість наповнення і планована кількість, що доставляється.

Процес виробництва лікарського препарату (включаючи всі операції з наповнення та пакування) має бути описаний стосовно кожного дозування (сили дії) і кожної системи контейнер / закупорювальний засіб (наприклад, які відрізняються за кількістю розпилень).

Виробничий процес для всіх препаратів має бути валідованим для забезпечення однорідності складу протягом процесу наповнення під час рутинного виготовлення; мають бути точки контролю для гарантії того, що об'єм або маса наповнення у всіх контейнерах знаходиться у відповідному діапазоні, а також, що система закупорювання застосовується правильно (наприклад, розміри фланця і випробування витоку для препаратів під тиском, запаювання блістерів для інгаляторів сухих порошків, вимірювання обертового моменту для насосів з гвинтовою різьбою). Для всіх препаратів має бути контроль процесу в плані функціонального випробування механізму розпилення кожної одиниці (наприклад, маса дози), якщо необхідно.

Поряд з іншими аспектами виробничого процесу має бути зазначений та обґрунтований будь-який час допустимий для препаратів під тиском з метою досягнення рівноваги перед випробуваннями для дозволу на випуск.

4.4 Допоміжні речовини

Крім звичайних фармакопейних вимог, якщо необхідно, в специфікації мають бути включені додаткові випробування для характеристики речовини.

Наприклад, для інгаляторів сухих порошків випробування і відповідний тест визначення розміру часток з множинними контрольними точками мають бути включені щодо допоміжних речовин (наприклад, лактози) або, залежно від ситуації, щодо гранул допоміжних речовин та/або лікарської речовини. Межі для цього показника мають бути встановлені за результатами дослідження серій, що були використані для виготовлення лікарського препарату для досліджень *in vivo* (основні клінічні дослідження та/або порівняльні), хоча даних досліджень *in vitro* (з використанням багаторівневого імпактора/імпінджера) може бути достатньо для доказу придатності крайніх точок цих меж.

Контроль інших фізичних параметрів може бути виконаний за специфікацією на дану марку кожної використовуваної речовини. Для допоміжних речовин з фізичними властивостями, що не можуть бути легко проконтрольовані (але мають відношення до функціональних характеристик лікарського препарату), джерело отримання слід обмежити одним валідованим постачальником. Або слід довести придатність різних постачальників за допомогою результатів досліджень *in vitro* щодо готового препарату, виробленого з використанням різних серій допоміжної речовини з кожного джерела отримання. Якщо ці умови дотримані, немає необхідності включати в специфікацію фізичні характеристики, окрім розподілу часток за розмірами (якщо це має відношення до справи).

Крім того, слід приділити увагу контролю якості щодо мікробіологічної чистоти і, якщо необхідно, надати обґрунтування того, щоб не проводити рутинні контрольні випробування мікробіологічної чистоти.

4.4.1 Фармакопейні допоміжні речовини

Допоміжні речовини, стосовно яких є тривалий позитивний досвід застосування в препаратах для інгаляції і назальних препаратах, і які контролюють за монографією визнаної фармакопеї, можуть використовуватися без надання даних з безпеки щодо окремої допоміжної речовини за умови, що використовувані кількості є загальноприйнятими для даного шляху введення. Для будь-якої допоміжної речовини, для якої немає досвіду застосування в препаратах для інгаляції і назальних препаратах, слід довести безпеку при новому шляху введення. Вид необхідних даних з безпеки може бути попередньо обговорений з уповноваженим органом.

4.4.2 Допоміжні речовини, не описані у фармакопеї

Для допоміжних речовин, які не контролюють за прийнятою фармакопейною монографією, слід довести безпеку при застосуванні при інгаляційному або назальному шляху введення, залежно від ситуації. Випробування і межі в специфікації на допоміжні речовини (особливо щодо чистоти) мають бути встановлені на підставі результатів дослідження серій, що застосовувалися при дослідженні безпеки. Вид необхідних даних з безпеки може бути попередньо обговорений з уповноваженим органом.

На додаток до специфікації може також знадобитися інформація про виробництво допоміжної речовини. Обсяг необхідної виробничої інформації може бути попередньо обговорений з уповноваженим органом.

4.5 Специфікація(ї) на лікарський препарат

У розділі описані випробування для включення в специфікацію, що є специфічними для препаратів для інгаляції і назальних препаратів. Стандартні випробування лікарських препаратів, що включають до специфікації (наприклад, ідентифікація, продукти розкладу, рН) тут не розглядаються, проте ці тести мають бути включені до специфікації. З даного питання слід звертатися до інших настанов («Див. Настанову CPMR/ICH/367/96 Corr (ICH Topic Q6A) і Настанову ZAQ11a щодо специфікацій, а також гармонізовану з ними Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності»)^N.

Критерії прийнятності слід встановлювати на підставі спостережуваного діапазону варіабельності в серіях, для яких показані прийнятні функціональні характеристики в дослідженнях *in vivo*, а також з урахуванням передбачуваного застосування препарату. Можуть бути прийняті до уваги можливості процесу і дані щодо стабільності. Крім того, при випуску та протягом терміну зберігання можуть застосовуватися різні випробування і межі; відмінності мають бути чітко описані й обґрунтовані. З питань щодо складання специфікацій, випробувань при випуску порівняно з випробуваннями протягом терміну зберігання, періодичності випробувань слід керуватися іншими документами, що застосовують для всіх видів лікарських форм.

4.5.1 Препарати для інгаляції

Нижче наведений перелік випробувань, що, як правило, включають в специфікації на лікарські препарати для інгаляції. Не всі випробування необхідні для усіх видів препаратів для інгаляції, як зазначено в таблиці 4.5.1.

Таблиця 4.5.1 – Випробування, що включають до специфікації на лікарські препарати для інгаляції

Випробування, що включають до специфікації на лікарський препарат	Дозовані інгалятори під тиском	Інгалятори сухих порошків		Препарати для розпилення		Дозовані інгалятори не під тиском
		З пристроєм дозування	Дозованих	Одно-дозові	Багато-дозові	
1	2	3	4	5	6	7
(a) Опис	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(b) Кількісне визначення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Вміст вологи	Так	Так	Так	Ні	Ні	Ні
(d) Середня доза, що доставляється	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(e) Однорідність дози, що доставляється	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так
(f) Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Ні
(g) Кількість дрібнодисперсних часток	Так	Так	Так	Так*	Так*	Так
(h) Рівень витоку	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
(i) Мікробіологічна чистота	Так	Так	Так	Так***	Так	Так

Продовження таблиці 4.5.1

(j) Стерильність	Ні	Ні	Ні	Так**	Ні	Ні
(k) Речовини, що виділяються	Так	Ні	Ні	Так	Так	Так
(l) Вміст консервантів	Ні	Ні	Ні	Так***	Так***	Так***
(m) Кількість розпилень, що витягують з контейнера	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Так
* Для суспензій. ** Якщо препарат стерильний. *** Якщо є консервант.						

4.5.1.1 Опис

Слід надати опис як препарату, так і заповненого пристрою доставки в цілому (наприклад, включаючи розпилювач), якщо це необхідно. Для препаратів для розпилення необхідно описати первинне пакування (наприклад, прозора небула з поліетилену низької щільності).

4.5.1.2 Кількісне визначення

Для багатодозових препаратів кількість лікарської речовини може бути визначена як маса дози або об'єм дози, залежно від ситуації. Для однодозових препаратів кількість має бути виражена як маса на одиницю дозування. Застосовні загальноприйняті межі кількісного вмісту для лікарських препаратів.

4.5.1.3 Вміст вологи

На підставі результатів, отриманих при вивченні стабільності, має бути встановлена межа щодо вмісту вологи. Якщо результати незмінні протягом терміну зберігання препарату, або якщо будь-які зміни у вмісті вологи не приводять до зміни будь-яких інших показників, може бути прийнятним не включати цей тест в специфікацію; цьому слід дати вичерпне пояснення в розділі, де наводиться обґрунтування специфікації (специфікацій).

4.5.1.4 Середня доза, що доставляється

Має бути також визначена кількість лікарської речовини при одному розпиленні шляхом розрахунку середнього значення при визначенні однорідності дози, що доставляється, з коригуванням, при необхідності, для

перетворення з кількості «на дозу» в кількість «на одне розпилення». Прийнятними є межі $\pm 15\%$ від кількості, зазначеної у маркуванні.

4.5.1.5 Однорідність дози, що доставляється

Згідно з прийнятим фармакопейним методом (або належним чином валідованим альтернативним методом) має бути проведено випробування на однорідність дози, що доставляється. Застосовувані межі не мають суперечити вимогам фармакопеї, з адаптацією, при необхідності, до варіабельності як при випробуванні одного пристрою, так і декількох одиниць пристрою.

Для препаратів, що представляють собою розчини, замість визначення однорідності вмісту в дозі, що доставляється, може бути прийнятим визначення однорідності маси при розпилюванні. Слід надати обґрунтування.

4.5.1.6 Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць

Однорідність вмісту необхідно досліджувати відносно проб, витягнутих з контейнерів згідно з інструкціями, наданими споживачам або медичним працівникам. Слід обґрунтувати межі прийнятності, беручи до уваги фармакопейні вимоги.

Для препаратів, що представляють собою розчини, замість визначення однорідності вмісту може бути прийнятим визначення однорідності маси при розпилюванні. Слід надати обґрунтування.

4.5.1.7 Кількість дрібнодисперсних часток

Випробування щодо кількості дрібнодисперсних часток має бути проведене з використанням валідованого методу з багаторівневим імпактором або імпінджером, або належним чином валідованого альтернативного методу. Як правило, вважається прийнятним встановлення верхньої і нижньої меж за результатами об'єднання рівнів, відповідних розподілу часток з розміром менше 5 мкм; хоча при достатньому обґрунтуванні можуть бути визнані прийнятними альтернативні межі. Бажано вказувати масу речовини, а не відсоток від випущеної дози (або інший похідний параметр). Якщо визначення тільки кількості дрібнодисперсних часток є недостатнім для повної характеристики розподілу часток за розмірами в терапевтичній дозі, можуть бути прийнятні додаткові критерії, такі як групування рівнів або межі для середнього аеродинамічного діаметра маси (MMAD) / геометричного стандартного відхилення (GSD). Може бути необхідним контроль розподілу

часток за розміром більше 5 мкм залежно від значущості цієї фракції для терапевтичного індексу препарату.

У будь-якому випадку межі мають бути кваліфіковані на підставі результатів випробування стосовно кількості дрібнодисперсних часток для серій, що використовувалися при дослідженнях *in vivo* (основних клінічних випробуваннях та/або порівняльних дослідженнях) і зазначені в розрахунку на одне розпилення або на одну дозу.

4.5.1.8 Рівень витоку

До специфікації має бути включено випробування рівня витоку та межі.

4.5.1.9 Мікробіологічна чистота

Згідно з прийнятим фармакопейним тестом слід проводити випробування мікробіологічної чистоти, або в розділ, де наводять обґрунтування специфікацій, необхідно включити обґрунтування відсутності такого випробування.

4.5.1.10 Стерильність

Випробування на стерильність слід проводити згідно з прийнятим фармакопейним тестом.

4.5.1.11 Речовини, що виділяються

Залежно від результатів досліджень з фармацевтичної розробки стосовно речовин, що екстрагуються та виділяються, в особливості результатів оцінки безпеки (див. п. 4.2.1.3 щодо фармацевтичної розробки препаратів для інгаляції), в специфікацію слід включити випробування і кваліфіковані межі для речовин, що виділяються.

4.5.1.12 Вміст консервантів

Слід проводити кількісне визначення консервантів.

4.5.1.13 Кількість розпилень у розрахунку на один контейнер

Має бути доведено, що кількість розпилень в розрахунку на один контейнері не менше кількості, зазначеної у маркуванні.

4.5.2 Назальні препарати

У наведеному нижче переліку наведені випробування, що, як правило, включають в специфікації на лікарські назальні препарати. Не всі випробування необхідні для усіх видів назальних препаратів, як зазначено в таблиці 4.5.2.1.

Тести, що мають бути проведені, обговорені в п. 4.2.1; при необхідності вони мають бути доповнені випробуванням розподілу часток/крапель за розмірами (див. нижче).

4.5.2.1 Розподіл часток/крапель за розмірами

Випробування слід проводити з використанням валідованого методу (наприклад, з використанням каскадного імпактора або, для розчинів, методом лазерної дифрактометрії). Межі мають відображати допустимий діапазон для середнього діаметра і межу стосовно часток/крапель розміром до 10 мкм. Межі для середнього діаметра і часток/крапель розміром до 10 мкм мають бути встановлені на підставі результатів для серій, використаних при дослідженнях *in vivo* (основні клінічні випробування або порівняльні дослідження).

Таблиця 4.5.2.1 – Випробування, що включають до специфікації на лікарські назальні препарати

Випробування, що включають до специфікації на лікарський препарат	Дозовані назальні спреї під тиском	Назальні порошки (з пристроєм дозування)	Назальні рідини			
			Краплі для одноразового застосування	Краплі для багаторазового застосування	Спреї для одноразового застосування	Дозовані спреї для багаторазового застосування не під тиском
1	2	3	4	5	6	7
(a) Опис	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(b) Кількісне визначення	Так	Так	Так	Так	Так	Так
(c) Вміст вологи	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
(d) Середня доза, що доставляється	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(e) Однорідність дози, що доставляється	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
(f) Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	Ні	Ні	Так	Ні	Так	Ні
(h) Рівень витоку	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні

Продовження таблиці 4.5.2.1

1	2	3	4	5	6	7
(i) Мікробіологічна чистота	Так	Так	Так**	Так	Так**	Так
(j) Стерильність	Ні	Ні	Так*	Так*	Так*	Так*
(l) Вміст консервантів	Ні	Ні	Так**	Так**	Так**	Так**
(m) Кількість розпилень на контейнер	Так	Так	Ні	Ні	Ні	Так
(n) Розподіл крапель/ часток за розміром	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так
* Якщо препарат стерильний. ** Якщо є консервант.						

4.6 Система контейнер / закупорювальний засіб для лікарського препарату

У доповнення до стандартних випробувань, включених до специфікації на систему контейнер / закупорювальний засіб (наприклад, опис, розміри), до специфікацій необхідно включати додаткові випробування для підтвердження відтворюваності доставки ліків за допомогою пристрою доставки, якщо необхідно. Наприклад, для дозованих препаратів під тиском, призначених для інгаляційного або назального застосування, до специфікацій необхідно включати такі випробування як маса окремих розпилень, а також діаметр і довжина каналу розпилювача.

Слід навести склад усіх компонентів системи контейнер / закупорювальний засіб; вони мають відповідати нормам (наприклад, фармакопейним), що мають відношення до справи, в плані їх передбачуваного застосування.

У разі контейнерів та/або клапанів з покриттям необхідно надати повний склад покриття і процедуру (включаючи контроль процесу), використовувану у процесі нанесення покриття.

У разі компонентів, не описаних у фармакопеї, на додаток до використовуваного полімеру необхідно також описати будь-які включені добавки.

4.7 Стабільність лікарського препарату

Згідно із застосовними нормативними документами має бути досліджена стабільність всіх препаратів для інгаляції і назальних препаратів із використанням усіх показових для стабільності тестів, включених до специфікації на лікарський препарат.

Якщо вважається, що на функціональні характеристики препарату може вплинути стан при зберіганні (наприклад, для дозованих інгаляторів під тиском), під час випробування контейнери слід зберігати в різних положеннях з метою визначення впливу положення. Результати слід представляти окремо для кожного положення.

Якщо для препарату передбачене вторинне пакування з метою захисту від світла та/або вологи (наприклад, інгалятор сухих порошоків всередині оболонки з фольги), час, протягом якого препарат може використовуватися після видалення захисної упаковки, має бути підтверджений результатами вивчення стабільності. Ці дослідження мають включати витяг препарату із захисної упаковки ближче до кінця терміну зберігання та випробування витягнутого препарату на відповідність специфікації на лікарський препарат. Наприклад, якщо препарат слід застосовувати протягом трьох місяців після видалення захисної упаковки (згідно інструкції для застосування), то препарат слід витягати із захисної упаковки за три місяці до закінчення терміну зберігання та випробовувати в кінці терміну зберігання.

Споживачеві має бути надана інформація про використання препарату одразу після видалення захисної упаковки.

Додаток І (обов'язковий)

ПРЕПАРАТИ-ГЕНЕРИКИ

Для препаратів-генериків заявляється аналогічність по суті стосовно оригінального/референтного лікарського препарату (інноваційного препарату). За допомогою досліджень *in vivo* та/або *in vitro* слід довести терапевтичну еквівалентність з інноваційним препаратом (див. документ СРМР/EWP/4151/00 Rev. 1 «Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents»¹). У будь-якому випадку має бути доведена порівнянність препарату-генерика та інноваційного препарату за допомогою досліджень *in vitro*, як зазначено нижче.

Препарати для інгаляції

Для дозованих інгаляторів під тиском, інгаляторів сухих порошоків і дозуючих інгаляторів-розпилювачів мають бути представлені порівняльні дані досліджень *in vitro* порівняно з інноваційним препаратом стосовно повного профілю розподілу часток за розмірами на окремому рівні з використанням багаторівневого імпактора/імпінджера. Необхідно провести випробування діапазону швидкостей потоку (залежність від швидкості потоку), якщо це має відношення до справи. Крім того, необхідно провести порівняння дози, що доставляється.

У разі препаратів для розпилення необхідно порівняти повний розподіл крапель за розмірами для препарату-генерика та інноваційного препарату з використанням валідованого методу, такого як лазерна дифрактометрія. Крім того, слід порівняти ступінь виходу і загальний вихід лікарського препарату. Якщо необхідно, аерозоль слід отримувати за допомогою системи розпилення і пристроїв, що використовувалися при дослідженнях *in vivo*. Порівняння може бути не потрібним для препаратів-генериків для розпилення у вигляді розчинів, що мають однаковий якісний та кількісний склад з інноваційним препаратом. У

¹ Див. розділ «Нормативні посилання». Рекомендується користуватися зазначеним документом СРМР до введення в дію в Україні гармонізованого з ним нормативного документа.

разі суспензій для розпилення необхідно також порівняти розподіл часток за розмірами на окремому рівні.

Будь-які відмінності, що виходять за межі звичайної аналітичної варіабельності, мають супроводжуватися логічним обґрунтуванням того, чому ці відмінності не приведуть до іншого осадження та/або інших характеристик абсорбції.

Більш того, вважається, що для серій, які досліджувалися *in vivo*, може бути в розпорядженні лише обмежена кількість даних, або їх може не бути взагалі. Таким чином, стосовно різних частин опису фармацевтичної розробки лікарського препарату і частини щодо допоміжних речовин наведені такі зауваження:

3.1 (c) Речовини, що екстрагуються/виділяються

Стосовно профілю речовин, що екстрагуються/виділяються, оцінка безпеки може також базуватися на порівнянні профілів препарату-генерика та інноваційного препарату, якщо це обґрунтовано складом пакувальних матеріалів.

3.1 (e) Однорідність дози, що доставляється, та кількість дрібнодисперсних часток залежно від швидкості потоку

Якщо не проведені дослідження *in vivo*, слід обґрунтувати діапазон досліджених швидкостей потоку.

3.1 (h) Розподіл часток/крапель за розміром

Якщо не проведені дослідження *in vivo*, слід порівняти результати досліджень серій, репрезентативних щодо промислового виробництва (наприклад, щодо розміру серії, способу виробництва препарату для інгаляції і пристрою), з результатами дослідження серій, використаних для обґрунтування еквівалентності в дослідях *in vitro*.

3.1 (j) Ступінь доставки ліків та загальна кількість доставлених ліків

Якщо не проведені дослідження *in vivo*, слід порівняти результати дослідження серій, репрезентативних щодо промислового виробництва, з результатами дослідження серій, використаних для обґрунтування еквівалентності в дослідях *in vitro*.

5.1 Фармакопейні допоміжні речовини

Якщо не проведені дослідження *in vivo*, будь-які межі стосовно параметрів, що мають відношення до справи (таких як розподіл часток за розміром та форма носія для препаратів, що є сухими порошками), мають базуватися на результатах дослідження серій, використаних для обґрунтування еквівалентності в досліді *in vitro*.

Назальні препарати

Для назальних препаратів-генериків, що заявлені як аналогічні за суттю оригінальному/інноваційному препарату, дослідження, необхідні для доказу терапевтичної еквівалентності, можуть залежати від передбачуваної дії лікарської речовини (місцевої або системної).

Слід звертатися до документів Настанова 42-7.1:2005 «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності»^N, CPMP/EWP/239/95 «Note for Guidance on clinical requirements for locally applied locally acting products containing known constituents» та CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr «Guideline on the Investigation of Bioequivalence»¹.

У випадку назальних спреїв мають бути надані порівняльні дані для препарату-генерика та інноваційного препарату щодо повного розподілу крапель за розміром, які отримані за допомогою валідованого методу, такого як лазерна дифрактометрія. Крім того, для назальних спреїв та назальних порошків слід порівняти дозу, що доставляється.

Для назальних крапель має бути надано порівняння об'єму краплі для препарату-генерика та інноваційного препарату.

Будь-які відмінності, що виходять за межі звичайної аналітичної варіабельності, мають супроводжуватися логічним обґрунтуванням того, чому ці відмінності не приведуть до іншого осадження та/або інших характеристик абсорбції.

Більш того, вважається, що для серій, які досліджувалися *in vivo*, може бути в розпорядженні лише обмежена кількість даних, або їх може не бути взагалі. Стосовно речовин, що екстрагуються/виділяються, розподілу крапель за розміром та допоміжних речовин застосовні ті самі зауваження, що і для препаратів-генериків для інгаляції.

¹ Див. розділ «Нормативні посилання». Рекомендується користуватися зазначеними документами CPMP до введення в Україні гармонізованих з ними нормативних документів.

Додаток II

(обов'язковий)

ІНФОРМАЦІЯ

ДЛЯ СПОЖИВАЧІВ ТА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

(КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ)

Окрім загальних вимог, для деяких препаратів для інгаляції та назальних препаратів до короткої характеристики лікарського препарату, а також до інструкції для медичного застосування ^N має бути включена спеціальна інформація.

Препарати для інгаляції

Розділ 2. Якісний та кількісний склад

Для дозованих інгаляторів під тиском, інгаляторів сухих порошоків і дозованих препаратів для розпилювання вміст при одному розпиленні може бути виражений у розрахунку на вихід з клапану (відміряна доза) або на вихід з розпилювача (доза, що доставляється). У маркуванні всіх препаратів, що містять нові хімічні речовини, а також препаратів, що містять відомі лікарські речовини, що вперше застосовують у препаратах для інгаляції, має бути наведена доза, що доставляється, або припустима альтернативна вказівка (наприклад, кількість дрібнодисперсних часток), якщо це погоджено з регуляторними уповноваженими органами. Для існуючих препаратів необхідно дотримуватися практики, прийнятої в Україні. У будь-якому випадку має бути чітко зазначено, наведена у маркуванні відміряна доза (у розрахунку на вихід з клапану), доза, що доставляється (у розрахунку на вихід з розпилювача) або припустима альтернативна вказівка.

Розділ 4.2 Дози та спосіб застосування

Враховуючи факт, що різні препарати з такою самою лікарською речовиною можуть бути марковані із зазначенням такої самої відміряної дози або дози, що доставляється, але мати інший терапевтичний ефект (внаслідок відмінностей щодо кількості дрібнодисперсних часток порівняно з тією, що встановлена для інноваційного препарату), слід наводити чітке зазначення, якщо цей препарат та інші розміщені на ринку препарати не є взаємозамінними.

Мають бути чітко написані інструкції для застосування, включаючи вказівки за такими питаннями (якщо необхідно):

- вимоги до струшування,
- використання при низькій температурі,
- необхідність особливих дій при першому використанні та використанні після перерви,
- вплив швидкості потоку на функціональні характеристики препарату,
- положення інгалятора під час інгаляції,
- використання будь-якого спеціального спейсера / розширювальної камери,
- вимоги до очищення, включаючи інструкції для будь-якого спеціального спейсера / розширювальної камери.

У випадку препаратів для інгаляції при розпиленні мають бути зазначені системи розпилення та пристрої, щодо яких доведені ефективність та безпека за допомогою досліджень *in vivo*, включаючи інформацію про розподіл крапель за розміром, ступінь доставки ліків та загальну кількість доставлених ліків.

Розділ 6.4 Особливі застережні заходи при зберіганні

У випадку дозованих інгаляторів під тиском мають бути наведені такі вказівки: «Контейнер містить рідину під тиском. Не нагрівати до температури понад 50 °С. Не порушувати цілість контейнера».

Назальні препарати

Розділ 2. Якісний та кількісний склад

Для дозованих назальних спреїв під тиском, назальних спреїв та назальних порошків вміст при одному розпиленні може бути виражений у розрахунку на вихід з клапану (відміряна доза) або на вихід з розпилювача (доза, що доставляється). У маркуванні всіх препаратів, що містять нові хімічні речовини, а також препаратів, що містять відомі лікарські речовини, що вперше застосовують у назальних препаратах, має бути наведена доза, що доставляється, але для існуючих препаратів необхідно дотримуватися практики, прийнятої в Україні. У будь-якому випадку має бути чітко зазначено, наведена у маркуванні відміряна доза (у розрахунку на вихід з клапану) або доза, що доставляється (у розрахунку на вихід з розпилювача).

У маркуванні назальних крапель має бути зазначена кількість ліків у краплі.

Розділ 4.2 Дози та спосіб застосування

Мають бути чітко написані інструкції для застосування, включаючи вказівки за такими питаннями (якщо необхідно):

- вимоги до струшування,
- використання при низькій температурі,
- необхідність особливих дій при першому використанні та використанні після перерви,
- вимоги до очищення.

Розділ 6.4 Особливі застережні заходи при зберіганні

У випадку дозованих назальних спреїв під тиском мають бути наведені такі вказівки: «Контейнер містить рідину під тиском. Не нагрівати до температури понад 50 °С. Не порушувати цілість контейнера».

Додаток III (довідковий)

ПРИСТРОЇ, У ТОМУ ЧИСЛІ СПЕЙСЕРИ ТА РОЗШИРЮВАЛЬНІ КАМЕРИ

У Європі все пристрої мають відповідати «основним вимогам», зазначеним у Додатку 1 до Директиви Ради ЄС 93/42/ЕЕС¹. Для пристроїв, що можна використовувати повторно, необхідний знак «СЄ». Має бути надано підтвердження такої акредитації разом із даними, що підтверджують інформацію, наведену у короткій характеристиці препарату та у листку-вкладиші для пацієнта стосовно терміну зберігання пристрою (до та під час використання), умов зберігання (якщо необхідно) та кількості можливих повторних використань.

Якщо для застосування препарату у особливої групи пацієнтів (наприклад, в педіатрії, при застосуванні високих доз стероїдів) необхідні спейсер або розширювальна камера, їх використання має пройти валідацію. В короткій характеристиці лікарського препарату необхідно навести відповідну інформацію стосовно спейсера / розширювальної камери (див. також додаток II щодо короткої характеристики лікарського препарату). Додатково до досліджень *in vitro* придатність спейсера має бути підтверджена відповідним чином спланованими клінічними випробуваннями. Будь-які заяви, що виходять за межі інструкцій щодо застосування та поводження, наприклад, зниження кількості часток великого розміру, має бути підтверджено даними досліджень *in vitro*.

¹ Див. розділ «Нормативні посилання». Рекомендується дотримуватись «основних вимог» до пристроїв, зазначених у Додатку 1 до Директиви Ради ЄС 93/42/ЕЕС до введення в дію в Україні нормативних документів або регламентів, що будуть містити такі вимоги.

**Національний додаток
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. – Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products», London, 21 June 2006.
2. CPMP/ICH/2887/99 – Quality (ICH Topic M 4 Q) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality, 2003.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – Київ, МОЗ України, 2012.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004.
7. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012.
9. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.

11. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003.

12. 2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 150-164.

13. Лікарські засоби для інгаляції // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 298-303.

14. Назальні лікарські засоби // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 315-318.

15. 3. Матеріали та контейнери // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – С. 87-145.

Ключові слова: активація; доза, що доставляється; інгалятор; кількість дрібнодисперсних часток; контейнер / закупорювальний засіб; назальний препарат; препарат для інгаляції; пристрій доставки; речовини, що виділяються та екстрагуються; розпилення; специфікація; фармацевтична розробка.