

<https://doi.org/10.29296/25419218-2019-05-02>

© Коллектив авторов, 2019  
УДК 615.014.47+615.014.8].07

# Требования к вспомогательным веществам и упаковке как гарантия качества производства лекарственных препаратов

А.Е. Дурновцева<sup>1</sup>, А.В. Фотеева<sup>1</sup>, Т.В. Бомбела<sup>1</sup>, Н.Б. Ростова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Парма Клиникал»;

Российская Федерация, 614000, Пермь, ул. Максима Горького, д. 34;

<sup>2</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия;

Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дурновцева Анна Евгеньевна** – начальник отдела по работе с регуляторными органами, ООО «Парма Клиникал». Тел.: +7 (342) 220-01-74. E-mail: nutamds@mail.ru.

**Фотеева Александра Валерьевна** – Генеральный директор ООО «Парма Клиникал», кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (342) 220-01-74. E-mail: a.foteeva@parmaclinical.ru.

**Бомбела Татьяна Владимировна** – директор по науке ООО «Парма Клиникал», доктор фармацевтических наук, доцент. Тел.: +7 (342) 220-01-74. E-mail: tatyana.bombela@yandex.ru.

**Ростова Наталья Борисовна** – профессор кафедры управления и экономики фармации Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России, доктор фармацевтических наук, доцент. Тел.: +7 (342) 233-31-39. E-mail: N-Rostova@mail.ru.

## РЕЗЮМЕ

Основной задачей отечественных производителей лекарственных средств (ЛС) является вывод на рынок безопасных и эффективных лекарственных препаратов (ЛП). Существуют параметры, влияющие на качество ЛП, в частности – это используемые действующие и вспомогательные вещества, применяемая система упаковки/укупорки. На протяжении длительного времени регуляторная система в РФ не способствовала контролю показателей качества вспомогательных веществ и материалов первичной упаковки. Сейчас в результате гармонизации национальной процедуры регистрации и перехода к международным требованиям ЕврАзЭС подход к оценке показателей качества ВВ и системе упаковки/укупорки с точки зрения регуляторной системы сильно изменился. Эти позитивные изменения способствуют выходу в обращение на рынок РФ наиболее эффективных и безопасных ЛП надлежащего качества.

**Ключевые слова:** регуляторные требования, вспомогательные вещества, контроль качества вспомогательных веществ, материал первичной упаковки, контроль качества упаковочных материалов

**Для цитирования:** Дурновцева А.Е., Фотеева А.В., Бомбела Т.В., Ростова Н.Б. Требования к вспомогательным веществам и упаковке как гарантия качества производства лекарственных препаратов. Фармация, 2019; 68 (5): 11–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-05-02>

## REQUIREMENTS FOR EXCIPIENTS AND PACKAGE AS DRUG MANUFACTURING QUALITY ASSURANCE

A.E. Durnovtseva<sup>1</sup>, A.V. Foteeva<sup>1</sup>, T.V. Bombella<sup>1</sup>, N.B. Rostova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Parma Clinical», 34, Maksim Gorky St., Perm 614000, Russian Federation

<sup>2</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya St., Perm 614990, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Durnovtseva Anna Evgenyevna** – the head of Regulatory Affairs Department, CRO «Parma Clinical». Tel.: +7 (342) 220-01-74. E-mail: nutamds@mail.ru.

**Foteeva Alexandra Valerievna** – director general, CRO «Parma Clinical», Candidate of Medicinal Sciences. Tel.: +7 (342) 220-01-74. E-mail: a.foteeva@parmaclinical.ru.

**Bombela Tatyana Vladimirovna** – science director, CRO «Parma Clinical», Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (342) 220-01-74. E-mail: tatyana.bombela@yandex.ru.

**Rostova Natalya Borisovna** – professor of Department of Management and economics of pharmacy of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Tel.: +7 (342) 233-31-39. N-Rostova@mail.ru.

## SUMMARY

The main task of Russian drug manufacturers is to bring safe and effective drugs to the market. There are parameters that affect the quality of drugs; in particular these are the used active ingredients and excipients and applied packaging/corking system. The regulatory system in the Russian Federation has not contributed to the monitoring of the quality indicators of excipients and primary packaging materials for a long time. Harmonization of the national registration procedure and transition to the international requirements of the Eurasian Economic Community (Eurasian Community) have now resulted in a great change in the approach to assessing the quality indicators for excipients and the packaging/corking system from the point of view of the regulatory system. These positive changes contribute to the circulation of the most effective and safe proper-quality drugs on the market of the Russian Federation.

**Key words:** regulatory requirements; excipients; quality control of excipients; primary packaging material; quality control of packaging materials.

**For citation:** Durnovtseva A.E., Foteeva A.V., Bombella T.V., Rostova N.B. Requirements for excipients and package as drug manufacturing quality assurance. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (5): 11–17. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-05-02>

Ключевой экспертизой для получения разрешения на регистрацию и выхода качественного лекарственного препарата (ЛП) в обращение на территории Российской Федерации на современном этапе является экспертиза качества и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску. Успешность прохождения данных экспертиз подтверждает необходимый уровень качества, а также эффективности и безопасности лекарственного средства (ЛС), который позволяет выпустить в обращение ЛП высокого качества.

Основными параметрами, оказывающими существенное влияние на качество, эффективность и безопасность ЛП, являются биофармацевтические факторы: химические – используемые в составе ЛП действующие и вспомогательные вещества (ВВ), применяемые упаковочные материалы; физико-химические – размер частиц, форма кристаллов, степень измельчения, природа действующих и ВВ; факторы, связанные с видом лекарственной формы и путем введения; технологические факторы – давление прессования, влажность гранулята (оказывают влияние на стабильность ЛП, скорость высвобождения активного ингредиента из лекарственной формы, параметры фармакокинетики).

На протяжении длительного времени регуляторная система в области регистрации ЛП в РФ не предъявляла требований к показателям качества ВВ; контроль данных показателей находился полностью под ответственностью производителя готовой лекарственной формы.

Цель исследования – анализ изменений в регуляторной системе РФ, касающихся требований к ВВ и системе упаковки/укупорки, в сравнении с международными требованиями. Объект исследования – регуляторные требования и документы регистрационного досье на ЛП.

При подаче регистрационного досье с целью получения регистрационного удостоверения на ЛП раньше было достаточно представить серти-

фикат анализа производителя ВВ, что привело к использованию в составе ЛП ВВ, не предназначенных для применения в фармации.

Производитель на стадии фармацевтической разработки ЛП обязан контролировать параметры качества действующего вещества, ВВ, а также взаимодействия между ними. Основное назначение ВВ – обеспечение требуемых физико-химических и биофармацевтических свойств ЛП. Функциональные характеристики ВВ определяются их физико-химическими свойствами и могут зависеть от взаимодействий между ингредиентами ЛП, от используемой технологии, поэтому могут быть установлены только в конкретном составе и процессе производства. Некоторые свойства ВВ (размер частиц, молекулярная масса) также относятся к функциональным характеристикам. Если на этапе фармацевтической разработки выявлена критическая роль функциональных характеристик ВВ для процесса производства и показателей качества ЛП, они подлежат контролю и должны быть включены в спецификацию качества готового ЛС. Таким образом, при создании эффективного и безопасного ЛС необходимо учитывать не только качество, но и роль ВВ, а также способность его взаимодействия с другими компонентами, изучать производственные и функциональные характеристики.

В фармакопейных статьях установлены требования к подлинности ряда ВВ. Однако этого бывает недостаточно для фармацевтической разработки, так как необходим учет изменчивости физико-химических свойств ВВ в каждом конкретном ЛП.

Изменения в регуляторной системе РФ, касающиеся требований к ВВ и системе упаковки/укупорки, начались с принятия Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 429-ФЗ от 22.12.2014, в 5-й статье которого прописывался переход к формату предоставления досье в виде

CTD (common technical document) – общетехнический документ [1].

В настоящее время регуляторный орган (Минздрав России) требует включения в регистрационное досье на ЛП разделов, подтверждающих качество ВВ, а именно: требования к качеству ВВ (сертификат, спецификация на ВВ и их обоснование), в том числе в качестве обоснования предоставляются сведения, подтверждающие возможность применения ВВ для производства ЛП в целях обеспечения стабильности лекарственной формы (ЛФ); аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества ВВ, в виде перечня с кратким описанием; документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества ВВ, которое может быть представлено в виде сведений, подтверждающих применимость и достаточность методов контроля качества ВВ; информации об использовании ВВ человеческого и животного происхождения; информации об использовании новых ВВ.

Данный подход обязывает производителя ЛС внимательно относиться к выбору используемых в фармацевтической разработке ЛП ВВ [2, 3]. Производителю ЛП следует предоставлять перечень всех исходных материалов для производства ВВ, с указанием того, на каком этапе процесса применяется каждый из них, а также информацию о том, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

Использование в составе ЛП фармакопейных ВВ позволяет заявителю указывать в досье лишь рутинные испытания для каждой серии вещества. При включении в состав нефармакопейных ВВ необходимо представить доказательства их пригодности для установления того, что вещество соответствует требованиям Фармакопеи (спецификацию, включающую определенные виды испытаний – подлинность, испытания на чистоту, микробиологическая чистота и т.д.), а также обоснование спецификации. Для ВВ с известным назначением (при использовании свыше 10 лет) нет потребности обосновывать спецификацию. Для нового ВВ, впервые вводимого в состав ЛП или при новом пути его введения, необходимо включить в досье полное подробное описание производства и контроля, а также характеристику с перекрестными ссылками на данные, подтверждающие безопасность (например, международные спецификации и другие публикации, Кодекс пищевых химикатов – Food Chemical Codex), в том же формате, что и для новой активной фар-

мацевтической субстанции (аналогично разделу 3.2.S CTD).

Подобная ситуация сложилась в РФ и с документами на первичную упаковку ЛП и материалами для ее изготовления. Согласно Приказу Минздрава России № 409н от 08.08.2017 [2], регистрационное досье на ЛП для подачи его в регуляторный орган с целью государственной регистрации ЛС должно содержать раздел «Описание характеристик и свойств упаковочных материалов и укупорочных средств». В раздел должна быть включена информация по компонентам первичной упаковки, укупорочным элементам, спецификации контроля качества, включающие идентификацию и описание материалов, а также доказательства пригодности первичной упаковки, ее безопасность, стабильность. При необходимости должна быть указана информация о нефармакопейных методах анализа (включая валидацию методик анализа). Что касается нефункциональных материалов вторичной (потребительской) и промежуточной упаковки, то предоставляется только их краткое описание. Ранее при регистрации ЛП вышеуказанные материалы не требовались для экспертизы в Минздраве России [4]. Подобный подход к ВВ, системе упаковки/укупорки ЛС до 2015 г. был прописан лишь в требованиях, предъявляемых к качеству ЛС Международной конференцией по гармонизации (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH).

Кроме того, в настоящее время производители ЛС, как и производители первичной упаковки в РФ, при необходимости могут зарегистрировать первичную упаковку для ЛП в качестве медицинского изделия, получить на нее Регистрационное удостоверение в Росздравнадзоре [5], предварительно проведя разработку и утверждение нормативной документации, оценку и анализ документации, технические испытания медицинского изделия с целью их государственной регистрации. Изменившиеся требования к ВВ, системе упаковки/укупорки способствуют изготовлению безопасного и эффективного ЛС и создают, на наш взгляд, дополнительные преимущества для производителя ЛП (табл. 1).

Сложившаяся на сегодняшний день регуляторная практика способствует гармонизации регуляторных требований в фармацевтической отрасли и уменьшению выхода на рынок ЛП с плохо изученными показателями качества, а соответственно и небезопасных. Основой процесса международной гармонизации регулирования в данном

Таблица 1

Table 1

**Регуляторные требования к формированию регистрационного досье на лекарственные препараты в части вспомогательных веществ и системы упаковки/упаковки**

**Regulatory requirements for a dossier for registration of drug excipients and packaging/corking systems**

Разделы регистрационного досье на ЛП (информация по ВВ и системе упаковки/упаковки ЛП)	Требования регуляторного органа		Преимущества включения документации в регистрационное досье для производителя ЛП
	до принятия <sup>1</sup>	после принятия <sup>1, 2</sup>	
Сертификат качества на ВВ	-*	Требования к качеству вспомогательных веществ Необходимо предоставлять	
Спецификация	-	Необходимо предоставлять: для веществ, не описанных в Фармакопее: спецификацию, включающую определенные виды испытаний (подлинность, микробиологическая чистота и т.д.)	Производитель ЛП изучает и подтверждает возможность применения ВВ для производства в целях обеспечения стабильности готовой лекарственной формы
Обоснование спецификации	-	Необходимо предоставлять: для веществ, не описанных в Фармакопее. Не предоставляется для веществ используемых свыше 10 лет	
Аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества ВВ, в виде перечня с их кратким описанием	-	Необходимо предоставлять: для веществ, не описанных в Фармакопее; для веществ, описанных в Фармакопее, достаточно только ссылки на методики	Осуществление контроля качества ВВ по заявленным методикам гарантирует включение в состав лекарственного препарата ВВ надлежащего качества
Документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества ВВ, которое может быть представлено в виде сведений, подтверждающих применимость и достаточность методов контроля качества ВВ	-	Необходимо предоставлять для веществ, не описанных в Фармакопее	Производитель ЛП контролирует применимость и достаточность методов контроля качества ВВ
Информация об использовании ВВ человеческого и животного происхождения	-	Необходимо предоставлять для веществ человеческого и или животного происхождения	Производитель ЛП изучает свойства ВВ для минимизации риска передачи возбудителей (губчатой энцефалопатии).
Информация об использовании новых вспомогательных веществ	-	Необходимо предоставлять: для веществ, которые используются впервые в ЛП; для веществ, пути введения которых используются впервые	Производитель ЛП, изучая полное описание производства, свойства и контроль, информацию по подтвержденным доклиническим и клиническим данным, оценивает функциональные характеристики используемого вещества, правильно применения ВВ в составе ЛС
<i>Описание характеристик и свойств упаковочных материалов и укупорочных средств</i>			
Спецификации на материалы первичной упаковки		Необходимо предоставлять	Производитель ЛП, осуществляя контроль качества материалов упаковки по заявленным фармакопейным методикам, гарантирует использование упаковки ЛП, изготовленной из качественных и безопасных материалов
Аналитические методики	-	Необходимо предоставлять при использовании фармакопейных методов анализа	
Валидация методик анализа			

Примечания: <sup>1</sup> – ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 429-ФЗ от 22.12.2014; <sup>2</sup> – Приказ Минздрава России № 409н от 12.07.2017 г. «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на ЛП»; \* – требования в регуляторной документации отсутствуют.

секторе является деятельность Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов, используемых человеком (International Conference on Harmonisation – ICH). Применяя рекомендации ICH, США и Европейский Союз (ЕС) вышли на единую форму регистрационного досье. Согласно обзору регуляторной документации для материалов первичной упаковки ЛП в ЕС и США [6], в требованиях к исследованиям, проводимым для материалов упаковки, имеются как сходства, так и отличия (табл. 2).

В Европейском Союзе, согласно требованиям Руководства по составлению регистрационного досье в формате CTD раздела 3.2.P.2.4 (Фармацевтическая разработка. Система упаковки/укупорки), по материалам упаковки на ЛП должна быть включена информация по изучению выбора материалов, по защите от влаги и света, совместимость материалов конструкции с дозированной формой, включая сорбцию в контейнере и выщелачивание [7]. Раздел 3.2.P.7 (Система упаковки/укупорки) досье должен содержать описание предлагаемой системы упаковки, включая идентификацию материалов конструкции каждого компонента первичной упаковки и его спецификацию. В ЕС отсутствуют общие требования к упаковочным материалам, за исключением указанных в Руководстве к материалам пластиковой первичной упаковки [8], в США имеется Руководство по упаковке «Системы закрытия контейнеров для упаковки лекарственных препаратов и биологических препаратов» [9, 10].

В РФ документы, предоставляемые в регуляторный орган на материалы первичной упаковки, идентичны предоставляемым в регуляторные органы ЕС, США. Однако подходы к требованиям на материалы первичной упаковки для ЛП значительно отличаются от подходов национальной

регистрации. Так, регуляторный документ ЕС содержит дерево решений (Decision Tree), исходя из которого заявитель досье на получение маркетинговой лицензии (в странах ЕС) должен выбирать и провести испытания материалов первичной упаковки (см. рисунок).

В Европейском Союзе решение о необходимости испытаний принимается на основании совокупности факторов, таких как путь введения, лекарственная форма и включение материала в ЕФ или в фармакопее других стран-членов. Особые требования предъявляются к полимерному материалу первичной упаковки для ЛП ингаляционного или парентерального пути введения, нетвердой лекарственной формы. Если материал для первичной упаковки ЛП не включен в ЕФ или в фармакопее других стран-членов, заявитель обязан представить в регистрационном досье на ЛП спецификации на материалы первичной упаковки, общую информацию, результаты испытаний по выщелачиванию, взаимодействию и токсикологическую информацию. В США, в соответствии с требованиями Руководства FDA для промышленности (Система упаковки/укупорки лекарственных препаратов для человека и биологических препаратов) [10], решение о необходимых исследованиях материалов первичной упаковки ЛП принимается после оценки степени важности, исходя из пути введения, а также с учетом степени вероятного взаимодействия ЛФ с компонентами упаковки (см. табл. 3).

Самая высокая степень важности установлена для аэрозолей и растворов для ингаляций, инъекций и суспензий для инъекций. Поэтому при регистрации необходимо представлять результаты испытаний по выщелачиванию, взаимодействию и токсикологическую информацию на материалы первичной упаковки [10, 11].

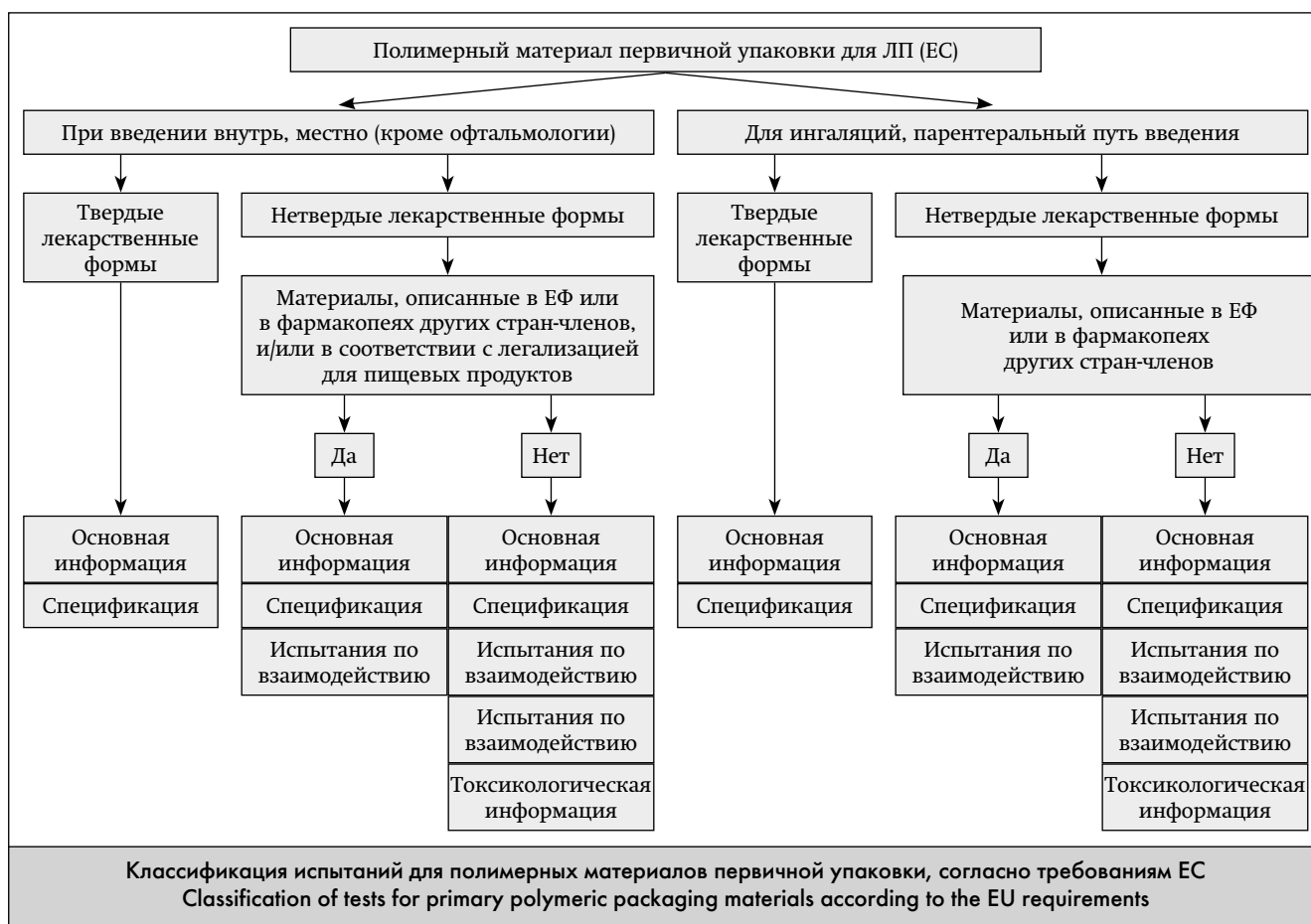
Таблица 2

**Обзор регуляторной документации для материалов первичной упаковки лекарственных препаратов в Европейском Союзе и США**

Table 2

**Review of regulatory documentation for primary packaging materials in the European Union and the USA**

Источник информации	Европейский Союз	США
Руководства	Руководство к материалам пластиковой первичной упаковки (Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials, London, 19 May 2005, CPMP/QWP/4359/03, EMEA/CVMP/205/04)	FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Руководство для промышленности (Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics)
Технические стандарты	DIN (Deutsches Institut für Normung)/ISO (International Organization for Standardization – Международная организация по стандартизации)	DIN/ISO, ASTM (American Society for Testing Materials – Американская организация по исследованию материалов)



Необходимо отметить, что при регистрации ЛП (ЛФ – жидкость для ингаляций) по национальной процедуре в РФ особых требований к проведению испытаний на материалы первичной упаковки для данного вида препарата руководящими документами не выдвигается, включение каких-либо видов испытаний материалов первичной упаковки в действующих регуляторных документах не прописано.

Анализ регуляторных документов выявил положительные моменты, связанные с переходом к формату досье в виде CTD (общетехнического документа) и гармонизации национальной процедуры регистрации, а именно: ответственность производителя ЛП за выбор ВВ, изучение их характеристик, а также взаимодействия между ними и действующим веществом, что приводит к успеш-

Таблица 3

**Требования к упаковке основных классов лекарственных препаратов**

Table 3

**Packaging requirements for the main classes of drugs**

Степень влажности, связанная с путем введения	Вероятность взаимодействия компонентов лекарственной формы и упаковки		
	высокая	средняя	низкая
Самая высокая	Аэрозоли и растворы для ингаляций, инъекции и суспензии для инъекций	Стерильные порошки и порошки для инъекций, порошки для ингаляций	
Высокая	Офтальмологические растворы и суспензии, трансдермальные мази и патчи, назальные аэрозоли и спреи		
Низкая	Растворы для местного применения и суспензии, подъязычные аэрозоли и аэрозоли для местного применения, растворы и суспензии для перорального применения	Порошки для местного применения; Порошки для перорального применения	Таблетки (твердые и мягкие желатиновые) и капсулы для перорального применения

ной фармацевтической разработке ЛС, а значит, и к выводу на рынок ЛП эффективной и безопасной продукции; использование фармакопейных ВВ, материалов для первичной упаковки ЛС гарантирует стабильность показателей качества ЛП и его безопасность в течение всего срока годности.

### Заключение

Отсутствие в регуляторной системе требований к качеству ВВ и материалам первичной упаковки в течение долгого времени привело к использованию ВВ не фармакопейного качества без дополнительных исследований, а также первичной упаковки, материалы для изготовления которой не предназначены для применения в фармацевтической промышленности. В результате гармонизации национальной процедуры регистрации и перехода к международным требованиям ЕврАзЭС подход к оценке показателей качества ВВ и системе упаковки/укупорки с точки зрения регуляторной системы сильно изменился, что в значительной степени способствует выходу в обращение на рынок РФ наиболее эффективных и безопасных ЛП надлежащего качества.

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest.*

### Литература/References

1. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 429-ФЗ от 22.12.2014. Официальный интернет-портал правовой информации. 04.07.2016; 15–21. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru> [The Federal Law «On amendment of the Federal Law «On circulation of pharmaceuticals» № 429-FZ was signed on 22 December 2014. Official Internet portal of legal information. 04.07.2016; 15–21. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.pravo.gov.ru> (in Russian)].

2. Приказ Минздрава России № 409 н от 12.07.2017 «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе, требований к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка предоставления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации». Официальный интернет-портал правовой информации. 09.08.2017; стр. 3–7. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru> [The order of the Russian Ministry of Health 7.12.2017 № 409 n «About the statement of an order of formation of the medicinal products registration dossier on and requirements to documents in its structure, requirements to the

volume of information provided as a part of the different types of medicinal products registration dossier for application and an order of providing registration dossier documents for medical application for his state registration is formed». Official Internet portal of legal information. 04.07.2016; 3–7. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.pravo.gov.ru> (in Russian)].

3. Решение № 78 ЕврАзЭС «О Правилах экспертизы и регистрации лекарственных средств для медицинского применения». 2016, часть 1. Приложение 1. Официальный сайт Евразийского экономического союза. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.eaeunion.org/> [Resolution № 78 of the Eurasian Economic Commission «The Rules of registration and examination of medicinal products at EAEU». Official Internet portal of legal information. 2016, Part 1, Annex 1. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.pravo.gov.ru> (in Russian)].

4. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Справочная правовая система «Консультант плюс», Ст.18. [The Federal Law № 61-FZ «On circulation of pharmaceuticals». The legal system «Consultant Plus», Article 18 (in Russian)].

5. Приказ Минздрава России № 737н от 14.10.2013 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий». Изменения, внесенные Приказом Минздрава РФ № 521н от 18.07.2016.

Официальный интернет-портал правовой информации 09.08.2016, стр. 11-25. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru> [Order of the Russian Ministry of Health, 10.14.2013, № 737n «About the approval of Administrative regulations of Federal Service for Surveillance in Healthcare on providing public service on the state registration of medicinal products», the changes made by the Order of the Russian Ministry of Health, 7.18.2016 № 521n. The Official Internet portal of legal information. 8.9.2016; 11-25. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.pravo.gov.ru> (in Russian)].

6. Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 06 ноября 2001 г. «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека». Европейский Парламент, 2001; 20–24. [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. OJ L 311, 28.11.2001; 20–4 (in Russian)].

7. Notice to Applicants Volume 2B CTD-Module 3 edition. London, July 2004; 11–3.

8. Guideline on plastic immediate packaging materials. EMEA/CVMP/205/04. May 2005; 2–11.

9. CMC Reviews of Type III DMFs for Packaging Materials. 2011; 2–8.

10. FDA Guidance for Industry - Container Closure Systems for Packaging; Human Drugs and Biologics. May, 1999; 6–16.

11. Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products; Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2002; 23–7.

*Поступила 22 апреля 2018 г.*

*Received 22 April 2018*

*Принята к публикации 13 мая 2019 г.*

*Accepted 13 May 2019*