



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

СПЕЦИФІКАЦІЇ: МЕТОДИ ВИПРОБУВАНЬ ТА КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ ДЛЯ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ (ІСН Q6B)

СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2013

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **Р. Богатирьова**, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, **О. Баула**, канд. хім. наук (керівник розробки); **М. Нестерчук**; **Г. Бутенко**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **Н. Головенко**, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; **О. Резніков**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **Г. Драннік**, д-р мед. наук, професор; **В. Корпачов**, д-р мед. наук, професор; **І. Кудрявцева**, д-р фарм. наук; **Ю. Гамазін**; **Л. Дорошук**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.07.2013 № 582
- 3 Ця настанова відповідає документам:

CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Зміст

	Стор.
Національний вступ	V
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	3
Терміни та визначення понять	6
Позначки та скорочення	9
Рекомендації щодо специфікацій, методів аналізу та критеріїв прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів	11
1. Вступ	11
1.1. Ціль настанови	11
1.2. Обґрунтування	11
1.3. Сфера застосування	12
2. Принципи, які застосовуються при розробці специфікацій	12
2.1. Характеристика	12
2.1.1. Фізико-хімічні властивості	13
2.1.2. Біологічна активність	14
2.1.3. Імунохімічні властивості	15
2.1.4. Чистота, домішки, контамінанти (забруднювачі ^N)	16
2.1.5. Кількісний вміст	18
2.2. Аналіз якості	18
2.2.1. Стандартні зразки та стандартні матеріали	18
2.2.2. Валідація аналітичних методик	19
2.3. Контроль у процесі виробництва	19
2.3.1. Зв'язок з процесом	19
2.3.2. Критерії прийнятності та межі дії у процесі виробництва	19
2.3.3. Специфікації на вихідні матеріали та допоміжні речовини	20
2.4. Фармакопейні специфікації	21
2.5. Критерії прийнятності при випуску та протягом терміну придатності	21
2.6. Статистичний аналіз	22
3. Обґрунтування специфікацій	22
4. Специфікації	23
4.1. Активна речовина	24
4.1.1. Опис	24
4.1.2. Ідентифікація	24

4.1.3 Чистота та домішки	25
4.1.4. Ступінь активності	25
4.1.5. Кількісний вміст	26
4.2. Специфікація на лікарський препарат	26
4.2.1. Опис	26
4.2.2. Ідентифікація	26
4.2.3. Чистота та домішки	27
4.2.4. Ступінь активності	27
4.2.5. Кількісний вміст	27
4.2.6. Загальні випробування	28
4.2.7. Додаткові випробування для окремих лікарських форм	28
Додаток 1. Фізико-хімічні характеристики	29
Додаток 2. Домішки	32
Національний додаток «Бібліографія»	34

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Специфікації (методи випробувань та критерії прийнятності) необхідні при розробці та дослідженнях стабільності лікарських засобів, їх реєстрації [1, 2] та виробництві [3, 4], контролі якості на різних етапах життєвого циклу, імпорту та експорту лікарських засобів тощо. Специфікації – це необхідні стандарти якості, запропоновані та обґрунтовані виробником та затверджені регуляторним органом. Для лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження специфікації складаються за загальними принципами та повинні містити певні елементи якості, що застосовуються для цієї категорії препаратів [5].

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби [1] у структурі реєстраційного досьє передбачено надання даних про контроль якості лікарського засобу, у т.ч. методи контролю якості, специфікації, обґрунтування специфікації тощо [1]. Оскільки державна реєстрація усіх лікарських засобів в Україні регулюється одним документом [1], для лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження у складі реєстраційного досьє має бути надана уся інформація щодо специфікацій, що відповідає тієї інформації, яку необхідно надавати у реєстраційному досьє у форматі CTD [2].

Фармакопеї встановлюють спеціальні загальні вимоги та/або конкретні мінімальні технічні вимоги (або вимоги на вибір) відносно:

- якості певних груп лікарських засобів та лікарських форм;
- методів аналізу, фармако-технологічних та біологічних випробувань, реактивів, упаковки, маркування, умов зберігання;
- якості, методик аналізу та умов зберігання діючих речовин, лікарської рослинної сировини та готових препаратів.

Однак фармакопеї не встановлюють методології розробки специфікації на різних етапах обігу лікарських засобів, зокрема для біотехнологічних/біологічних продуктів.

В Європейському Союзі (ЄС) введено спеціальне керівництво CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products» [5], у якому зазначені технічні підходи до встановлення та обґрунтування специфікацій для біотехнологічних/біологічних активних речовин та готових

препаратів. Від рівня досліджень на усіх етапах життєвого циклу біотехнологічного/біологічного продукту можуть залежати якість та безпека лікарського препарату.

З огляду на вищевикладене, актуальною проблемою є введення в Україні настанови, яка містить рекомендації щодо встановлення та обґрунтування специфікацій для біотехнологічних/біологічних активних речовин та лікарських препаратів, а також складання реєстраційних досьє та їх експертизи під час реєстрації. Такі рекомендації мають бути гармонізовані з положеннями відповідного керівництва ЄС.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва з якості, прийнятого в ЄС:

CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999) [5].

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

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; 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» [8], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [9].

– додатково введено 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 відповідно до вимог

ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [8] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [10]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

– основні положення викладено у розділі «Рекомендації щодо специфікацій, методів аналізу та критеріїв прийнятності для біотехнологічних/біологічних препаратів» та у двох додатках; при цьому кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у керівництві СРМР/ІСН/365/96 [5], за винятком номерів «Glossary» та «Appendices»;

– розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі розділу 5 керівництва СРМР/ІСН/365/96 [5] «Glossary». Цей розділ не позначено номером та викладено слідом за розділом «Нормативні посилання». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку, вони супроводжуються посиланням на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено у національному додатку «Бібліографія»;

– у розділі «Нормативні посилання» додатково наведений бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;

– у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведені у даній настанові;

– у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено визначення термінів, що застосовуються у даній настанові: «специфікація на готовий препарат (при випуску)», «специфікація на готовий препарат (протягом терміну придатності)» та «система контейнер/закупорювальний засіб», - з посиланням на відповідні нормативні документи, у яких вони наведені. Для терміна «специфікація» подано додаткове визначення з посиланням на відповідне керівництво;

– у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;

– у цій настанові слова «заявка» («application») та «заявка на торгову ліцензію» («marketing application») замінено на «реєстраційне досьє»;

– по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад замість «(section 2.1.4)» вказано «(див. розділ 2.1.4 цієї настанови)», замість «Appendix 6.1.» вказано «(див. Додаток 1)»;

- у п. 1.1 додатково уточнено, що ця настанова стосується лікарських препаратів для людини^N;
- замість слова «Фармакопеї» вказано «Європейська фармакопея або інша відповідна фармакопея, або Державна фармакопея України^N». Під словами «інша відповідна фармакопея» мається на увазі фармакопея держави ЄС або фармакопея іншої країни, гармонізована з Європейською фармакопеею або Фармакопеею США;
- замість посилань на два керівництва з валідації аналітичних методик CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q2A) «Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology» та CPMP/ICH/281/95 (ICH Topic Q2B) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology» подано посилання на керівництво CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology», яке включило в себе вказані два керівництва;
- додатково до посилань на керівництва ЄС зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні;
- додаток 1 та додаток 2 складено на підставі пунктів 6.1 та 6.2 розділу 6 «Appendices», ці додатки викладено після основного тексту настанови відповідно до порядку їх нумерації;
- замість назви пункту 6.1 керівництва CPMP/ICH/365/96 [5] «Додаток для фізико-хімічних характеристик» вказано назву додатка 1 «Фізико-хімічні характеристики»;
- замість назви пункту 6.2 керівництва CPMP/ICH/365/96 [5] «Додаток для домішок» вказано назву додатка 2 «Домішки».

Настанова має технічне відхилення:

- оскільки дана настанова встановлює положення щодо лікарських препаратів для застосування людині, з настанови виключені усі посилання на відповідні директиви та керівництва ЄС щодо ветеринарних препаратів.

Ця настанова застосовна як методичні вказівки для розробки специфікацій на біотехнологічні/біологічні активні речовини та відповідні лікарські препарати, а також може бути прийнятною для лікарських препаратів, що заявлені як подібні до оригінального (біосиміляри).

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва у ЄС та інших регіонах ІСН, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання

консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених фармацевтичним законодавством України. Це наукове керівництво пов'язане зі специфічними науковими питаннями щодо розробки специфікацій (методик випробувань та критеріїв прийнятності) на біотехнологічні/біологічні продукти для людини. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід; вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного фармацевтичного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану позицію європейського фармацевтичного сектора; дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських препаратів, експертні та регуляторні органи) полегшить оцінку реєстраційних досьє, а також підвищить якість та безпеку біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, в Україні. Однак, можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництва викладений у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005) [11]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Спецификации: методы испытаний и критерии приемлемости для биотехнологических/биологических продуктов

MEDICINAL PRODUCTS

Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

Чинна від 2013-07-08

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо специфікацій (методик випробувань та критеріїв прийнятності) на лікарські препарати біотехнологічного/біологічного походження для людини та активні речовини, що використовуються у складі цих препаратів. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовна до лікарських препаратів та активних речовин біотехнологічного/біологічного походження, що розробляються, реєструються та виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування та проведення досліджень із встановлення специфікацій на лікарські препарати та активні речовини біотехнологічного/біологічного походження на етапах фармацевтичної розробки, виробництва, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також аудиту або інспектування виробництва.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням заявок на реєстрацію та/або виробництвом активних речовин та лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в

Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу при реєстрації (перереєстрації) активних речовин та лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження, аудит та інспектування виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 1. 2004 р.

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

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 3. 2009 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 4. 2011 р.

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

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).

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. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 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 (Директива Комісії 2003/63/ЄС від 25 червня 2003 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. Додаток I: Аналітичні, фармако-токсикологічні та клінічні стандарти і протоколи щодо досліджень лікарських засобів. – Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003).

CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999).

CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) «Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для нових лікарських речовин та нових лікарських препаратів: хімічні речовини, 2000).

CPMP/QWP/122/02 Rev 1 corr. «Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products, London, 17 December 2003» (Керівництво з випробувань стабільності: дослідження стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів, Лондон, 17 грудня 2003).

ICH Q5A(R1) «Quality of Biotechnological/Biological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin» (Якість біотехнологічних/біологічних продуктів: оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського та тваринного походження).

ICH Q5D «Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних/біологічних продуктів: отримання та характеристики клітинних субстратів, що використовуються у виробництві біотехнологічних/біологічних продуктів).

ICH Q5C «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів).

CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q2(R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» (Керівні вказівки з валідації аналітичних методик: зміст та методологія).

EMA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q8) «Note for Guidance on Pharmaceutical Development, May 2006» (Керівні вказівки з фармацевтичної розробки, травень 2006).

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

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі [5, 6, 7] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Активна речовина (балк-матеріал) (*drug substance (bulk material)*, [5])

Матеріал, який згодом разом з допоміжними речовинами складатиме лікарський продукт. До складу балк-матеріалу можуть входити цільовий продукт, продукт-зв'язані речовини, продукт- або процес-зв'язані домішки. Він також може містити наповнювачі, включаючи інші компоненти, такі як буфери.

Біологічна активність (*biological activity*, [5])

Специфічна здатність продукту спричиняти певний біологічний ефект. Ступінь активності є кількісною мірою біологічної активності.

Внутрішні первинні стандартні матеріали (*in-house primary reference material*, [5])

Належним чином охарактеризовані матеріали, які підготовлені виробником з репрезентативних серій з метою проведення біологічного аналізу та фізико-хімічного випробування наступних серій і відносно яких калібруються внутрішні робочі стандартні матеріали.

Внутрішні робочі стандартні матеріали (*in-house working reference material*, [5])

Матеріали, підготовлені виробником за аналогією з первинним стандартним матеріалом, які створені виключно для оцінки і контролю наступних серій за індивідуальним параметром, що розглядається. Вони завжди калібруються відносно внутрішніх первинних стандартних матеріалів.

Домішка (*impurity*, [5])

Будь-який компонент, присутній в активній речовині або лікарському препараті, який є небажаним продуктом. Він може бути процес- або продукт-зв'язаним.

Допоміжна речовина (*excipient*, [5])

Інгредієнт, що додається для створення лікарської форми та який у тій кількості, у якій він використовується, не володіє фармакологічними властивостями.

Контамінанти; забруднювачі^N (*contaminants*, [5])

Будь-які випадково введені матеріали (наприклад хімічні, біохімічні або мікробіологічні види), що не призначені для включення у процес виробництва активної речовини або лікарського продукту.

Критерії прийнятності (*acceptance criteria*, [5])

Кількісні межі або інші відповідні показники для прийнятності результатів аналітичних випробувань, яким повинні відповідати активна речовина або лікарський продукт, або матеріали на інших стадіях виробництва.

Лікарський продукт; дозована форма; кінцевий продукт; лікарський препарат^N (*drug product; dosage form; finished product*, [5])

Фармацевтичний продукт, що містить активну речовину, як правило, у поєднанні з допоміжними речовинами.

Межі дії (*action limit*, [5])

Внутрішні (власні) значення, що застосовуються для оцінки постійності процесу на менш критичних стадіях.

Продукти розпаду (*degradation products*, [5])

Молекулярні варіанти, що утворюються у результаті змін у цільовому продукті або продукт-зв'язаних речовинах під час виробництва та/або у процесі зберігання (наприклад внаслідок дезамідування, окислення, агрегації, протеолізу) під дією зовнішніх факторів, наприклад світла, температури, рН, вологи або внаслідок взаємодії з допоміжними речовинами та/або безпосередньо з системою контейнер/закупорювальний засіб. Продукти розпаду можуть бути як продукт-зв'язаними речовинами так і продукт-зв'язаними домішками.

Продукт-зв'язані домішки (*product-related impurities*, [5])

Молекулярні варіанти цільового продукту (наприклад прекурсори, певні продукти розпаду, що утворилися під час виробництва та/або зберігання), які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки та ефективності.

Продукт-зв'язані речовини (*product-related substances*, [5])

Активні молекулярні варіанти (альтернативний сплайсинг^N) цільового продукту, що утворилися під час виробництва та/або зберігання та не виявляють небажаного впливу на його безпеку та ефективність. Ці варіанти мають властивості, подібні до властивостей цільового продукту, і не розглядаються як домішки.

Процес-зв'язані домішки (*process-related impurities*, [5])

Домішки, які утворюються під час виробничого процесу. Вони можуть походити із клітинних субстратів (наприклад білків клітин хазяїна, ДНК клітин хазяїна), клітинних культур (наприклад індукторів, антибіотиків або компонентів живильного середовища) або утворюватися на подальших стадіях виробництва (наприклад при обробці реагентами чи вимиванні з колонки).

Система контейнер/закупорювальний засіб (*container closure system*, [6])

Сукупність компонентів упаковки, яка вміщує лікарську форму та забезпечує її захист. До неї входять компоненти первинної упаковки, а також компоненти вторинної упаковки, якщо остання призначена для забезпечення додаткового захисту лікарського препарату.

Специфікація (*specification*)

Перелік випробувань, посилань на аналітичні методи та відповідних критеріїв прийнятності, які являють собою числові межі, діапазони або інші критерії для описування випробувань. У специфікації встановлюють набір показників, яким повинні відповідати активна речовина, готовий лікарський препарат або проміжні матеріали для того, щоб вважатися прийнятними для їх передбачуваного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що активна речовина та готовий лікарський препарат при проведенні випробувань згідно із зазначеними аналітичними методиками будуть відповідати визначеним критеріям прийнятності. Специфікація – це необхідні стандарти якості, запропоновані та обґрунтовані виробником та затверджені регуляторним органом [5].

Якісні та/або кількісні характеристики із зазначенням методів випробувань та припустимих меж, яким має відповідати даний препарат [7].

Специфікація на готовий препарат (при випуску) (*specification of the finished product (at release)*), [7]

Монографія, яка визначає якісні та кількісні характеристики із зазначенням методик випробувань та припустимих меж, яким має відповідати лікарський препарат на момент його виробництва (при випуску).

Специфікація на готовий препарат (протягом терміну придатності) (*specification of the finished product (up to the end of shelf life)*), [7]

Монографія, яка визначає якісні та кількісні характеристики із зазначенням методик випробувань та припустимих меж, яким має відповідати лікарський препарат (що знаходиться на ринку) протягом встановленого терміну придатності.

Стандартні зразки (*reference standards*), [5]

Міжнародні або національні стандарти.

Ступінь активності (*potency*), [5]

Міра визначення біологічної активності з використанням прийнятного кількісного біоаналізу (також має назву кількісний біологічний аналіз), що базується на тих властивостях продукту, які пов'язані з відповідними біологічними властивостями.

Цільовий продукт (*desired product*), [5]

(1) Протеїн, який має очікувану структуру, або (2) протеїн, який очікуваний як результат ДНК-послідовності та передбачуваної посттрансляційної модифікації (включаючи глікоформи), а також запланованих подальших стадій виробництва для синтезу активної біологічної молекули.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	—	Європейський Союз
CPMP або CHMP	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
CTD	—	Common Technical Document (Загальний технічний документ)
EMA	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
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)
GMP	—	Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
SDS	—	натрію додецилсульфат
ІФА	—	імуноферментний аналіз

ВЕРХ	—	високоєфективна рідинна хроматографія
УФ	—	ультрафіолетовий
МС	—	мас-спектрометрія
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЯМР	—	ядерний магнітний резонанс

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СПЕЦИФІКАЦІЙ, МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ТА КРИТЕРІЇВ ПРИЙНЯТНОСТІ ДЛЯ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

1. ВСТУП

1.1. Ціль настанови

У даній настанові наведено загальні принципи із встановлення та обґрунтування, наскільки це можливо, критеріїв прийнятності та вибору методів випробувань для включення у специфікацію біотехнологічних та біологічних активних речовин та лікарських препаратів для людини^N, що входить до реєстраційного досьє.

1.2. Обґрунтування

Специфікація – це перелік випробувань, посилань на аналітичні методи та відповідних критеріїв прийнятності, які являють собою числові межі, діапазони або інші критерії для описуваних випробувань. У специфікації встановлюють набір показників, яким мають відповідати активна речовина, готовий лікарський препарат або проміжні матеріали для того, щоб вони вважалися придатними для їх передбачуваного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що активна речовина та готовий лікарський препарат при проведенні випробувань згідно із зазначеними аналітичними методиками будуть відповідати визначеним критеріям прийнятності. Специфікація – це необхідні стандарти якості, запропоновані та обґрунтовані виробником та затверджені регуляторним органом.

Специфікації – це один з елементів загальної стратегії контролю активної речовини та лікарського препарату, розробленої з метою гарантії якості та постійності характеристик продукту. Інші елементи цієї стратегії включають доскональне визначення усіх характеристик продукту у ході його фармацевтичної розробки, на чому базуються специфікації, а також строге дотримання правил GMP, валідований виробничий процес, контроль вихідних матеріалів, контроль у процесі виробництва, випробування стабільності тощо.

Вибір набору показників та методів випробувань для специфікації здійснюється більшою мірою для підтвердження якості активної субстанції та лікарського препарату, ніж для їх повної характеристики. Особливу увагу слід приділяти тим молекулярним та біологічним характеристикам, відносно яких встановлено, що вони є найбільш важливими для забезпечення ефективності та безпеки продукту.

1.3. Сфера застосування

Положення, прийняті та описані в даній настанові, стосуються тільки протеїнів і поліпептидів, їх похідних і продуктів, компонентами яких вони є (наприклад кон'югатів). Такі протеїни та поліпептиди виготовляються з рекомбінантних або нерекомбінантних систем клітинної експресії і можуть бути високоочищеними і охарактеризованими за допомогою відповідного набору аналітичних процедур.

Положення цієї настанови можуть також застосовуватися до інших типів біологічних продуктів, таких як протеїни і поліпептиди, виділені з тканин та рідин організму. Для визначення можливості їх застосування виробники можуть проконсультуватися з відповідними регуляторними органами.

Ця настанова не поширюється на антибіотики, синтетичні пептиди і поліпептиди, гепарини, вітаміни, клітинні метаболіти, ДНК-продукти, алергенні екстракти, традиційні/стандартні вакцини, клітини, цільну кров та клітинні компоненти крові. Вимоги до специфікацій та критеріїв прийнятності для хімічних речовин та препаратів викладені у керівництві ІСН Q6A та гармонізованій з ним настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004^N.

У цій настанові не викладено специфічних методів випробувань або специфічних критеріїв прийнятності. Ця настанова не стосується активних речовин та лікарських препаратів, які знаходяться на етапі доклінічних досліджень та/або клінічних випробувань.

2. ПРИНЦИПИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ РОЗРОБЦІ СПЕЦИФІКАЦІЙ

2.1. Характеристика

Характеристика біотехнологічних/біологічних продуктів, яка включає визначення їх фізико-хімічних властивостей, біологічної активності, імунохімічних властивостей, чистоти та домішок за допомогою відповідних методів, є необхідною умовою для встановлення та затвердження повних і відповідних специфікацій. Критерії прийнятності мають бути встановлені та обґрунтовані на підставі результатів випробувань серій, які використовувалися при токсикологічних та клінічних випробуваннях; а також серій, які використовувалися для доведення однорідності при виробництві, та серій, які

включені у програму випробування стабільності, і відповідних даних з фармацевтичної розробки.

Детальне визначення характеристик зазвичай виконується на етапах розробки та, у разі необхідності, під час значних змін у виробничому процесі. На час подачі заяви на реєстрацію заявлений лікарський препарат має бути порівняним з відповідним стандартним препаратом, якщо такий існує. Коли це можливо і доцільно, він має бути порівняним з природним аналогом. Також на час подачі заяви виробник повинен розробити належним чином охарактеризовані власні стандартні матеріали, які використовуватимуться для біологічного і фізико-хімічного випробування виробничих серій. Нові аналітичні технології та зміни до існуючих технологій слід постійно розробляти та використовувати у разі необхідності.

2.1.1. Фізико-хімічні властивості

Планування фізико-хімічних характеристик в основному включає визначення складу, фізичних властивостей та первинної структури цільового продукту. У деяких випадках інформацію про структури вищого порядку цільового продукту (з точності якої в основному зроблено висновок про біологічну активність) можна отримати за допомогою відповідних фізико-хімічних методів.

Властива протеїнам ступінь структурної гетерогенності спричинена біосинтетичними процесами, що використовують живі організми для їх синтезу; таким чином, цільовий продукт може являти собою суміш передбачених посттрансляційно модифікованих форм (наприклад глікоформ). Ці форми можуть бути активними, а їх присутність може не мати ніякого шкідливого впливу на безпеку та ефективність продукту (див. розділ 2.1.4 цієї настанови). Виробник повинен визначити характер гетерогенності цільового продукту і продемонструвати її постійність на серіях, що використовувалися під час доклінічних та клінічних випробувань. Якщо стійкий характер гетерогенності цільового продукту продемонстрований, то оцінка активності, безпеки та ефективності (включаючи імуногенність) окремих форм може бути не потрібна.

Гетерогенність може розвинутиися під час виробництва та/або зберігання активної речовини або готового лікарського препарату. Оскільки гетерогенність цих продуктів визначає їх якість, то для забезпечення постійності від серії до серії ступінь і профіль такої гетерогенності повинні бути належним чином

охарактеризовані. Коли ці варіанти продукту мають властивості, подібні до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки та ефективності, вони розглядаються як продукт-зв'язані речовини. Коли технологічні зміни та продукти розпаду є результатом неоднорідності моделей, які відрізняються від моделей, що встановлені у матеріалі, використовуваному у ході доклінічних досліджень та клінічних випробувань, значення таких змін необхідно належно оцінити.

Аналітичні методи для визначення фізико-хімічних властивостей наведено у додатку 1. Нові аналітичні технології та зміни до існуючих технологій слід постійно розробляти та використовувати у разі необхідності.

Для серійного випуску (див. розділ 4 цієї настанови) необхідно обрати та обґрунтувати відповідний набір аналітичних методів.

2.1.2. Біологічна активність

Визначення біологічних властивостей є необхідним кроком при встановленні повного профілю характеристик. Важливою властивістю є біологічна активність, що описує специфічну здатність або властивість продукту досягати певного біологічного ефекту.

Виробник повинен надати валідований біологічний метод аналізу для оцінки біологічної активності продукту. Прикладом методів, що використовуються для оцінки біологічної активності, можуть бути:

- біологічні аналізи на тваринах, які визначають відповідь організму на препарат;
- біологічні аналізи на клітинних культурах, які вимірюють біохімічну або фізіологічну відповідь на клітинному рівні;
- біохімічні аналізи, які вимірюють біологічну активність, таку як швидкість ферментативної реакції або біологічні реакції, спричинені імунологічними взаємодіями.

Можна використовувати інші методи, такі як визначення зв'язку ліганду з рецептором.

Ступінь активності (виражена в одиницях) є кількісним вираженням біологічної активності, що ґрунтується на властивості продукту, пов'язаній з відповідними біологічними властивостями, тоді як кількість (виражена в одиницях маси) є

фізико-хімічним вираженням вмісту протеїну. Модулювання біологічної активності у клінічній ситуації не завжди необхідно. Кореляція між очікуваною клінічною відповіддю та активністю у біологічних аналізах повинна бути встановлена при фармакодинамічних або клінічних дослідженнях.

Результати біологічних аналізів повинні бути виражені в одиницях активності, відкаліброваних за міжнародним або національним еталоном, якщо вони доступні та підходять для використання у аналізах. За відсутності такого еталону слід розробити охарактеризований внутрішній стандарт, у такому випадку результати аналізу виробничих серій слід виражати у внутрішніх одиницях.

Часто для складних молекул фізико-хімічна інформація може бути обширною, але нездатною підтвердити структури вищого порядку, які, однак, можуть бути визначені з біологічної активності. В таких випадках біологічний аналіз з більш широким довірчим інтервалом може бути прийнятним у комбінації зі специфічними кількісними визначеннями. Важливо розуміти, що біологічний аналіз для визначення біологічної активності продукту може бути замінений фізико-хімічними випробуваннями тільки тоді, коли:

- достатню фізико-хімічну інформацію про лікарський препарат, включаючи інформацію про структури вищого порядку, можна повністю отримати такими фізико-хімічними методами і продемонструвати відповідну кореляцію з біологічною активністю;

та

- наявна добре вивчена виробнича історія.

Якщо тільки фізико-хімічні випробування застосовуються для визначення біологічної активності (на підставі відповідної кореляції), результати повинні бути виражені в одиницях маси.

Для випуску серій виробник повинен обґрунтувати вибір відповідного кількісного визначення (біологічного або фізико-хімічного).

2.1.3. Імунохімічні властивості

Якщо антитіло є цільовим продуктом, його імунологічні властивості повинні бути повністю охарактеризовані. За можливості слід проводити аналіз реакції зв'язування антитіла з очищеними антигенами та визначеними ділянками антигенів з метою встановлення спорідненості, авідитету та імунореактивності

(включаючи перехресну реактивність). Крім того, молекула-мішень, зв'язана з відповідним епітопом, повинна бути визначена біохімічним методом, а також, якщо можливо, слід визначити й сам специфічний епітоп.

Для деяких активних речовин або лікарських препаратів молекула протеїну може потребувати дослідження з використанням імунохімічних методів аналізу (наприклад, ІФА, імуноблоттингу) з використанням антитіл, які розпізнають різні специфічні епітопи. Імунохімічні властивості протеїнів можна використовувати для встановлення їх ідентичності, гомогенності, чистоти або кількісного визначення.

Якщо визначення імунохімічних властивостей проводиться під час випробувань при випуску серії, вся відповідна інформація щодо антитіла має бути доступною.

2.1.4. Чистота, домішки, контамінанти (забруднювачі^N)

- Чистота

Визначення абсолютної, а також відносної чистоти біологічного продукту пов'язано зі значними аналітичними проблемами, тож їх результати значною мірою залежать від застосованого методу аналізу. Історично склалося, що відносна чистота біологічних продуктів виражається в одиницях специфічної активності (одиницях біологічної активності на міліграм продукту), значення яких значною мірою залежить від застосованого методу. Тому чистоту активної речовини та лікарського препарату оцінюють за допомогою комбінації аналітичних методів.

Завдяки унікальному біосинтетичному технологічному процесу і молекулярним характеристикам біотехнологічних/біологічних продуктів активні речовини можуть включати декілька молекулярних структур або варіантів. Коли ці молекулярні структури є похідними очікуваних посттрансляційних модифікацій, вони є частиною цільового продукту. Якщо ці молекулярні варіанти утворилися під час виробництва та/або зберігання і мають властивості, подібні до властивостей цільового продукту, вони розглядаються як продукт-зв'язані речовини і не розглядаються як домішки (див. розділ 2.1.1 цієї настанови). Якщо необхідно, слід встановити індивідуальні та/або загальні критерії прийнятності для продукт-зв'язаних речовин.

Для випуску серії потрібно обрати та затвердити відповідний набір методів для визначення чистоти продукту.

- Домішки

Додатково до оцінки чистоти активної речовини або лікарського препарату, який може включати цільовий продукт та декілька продукт-зв'язаних речовин, виробник також повинен оцінити домішки, які можуть бути у них присутніми. Домішки можуть бути процес-зв'язаними або продукт-зв'язаними. Вони можуть бути відомої структури, частково охарактеризовані або неідентифіковані. Коли домішки можуть утворюватися у достатній кількості, такий матеріал слід охарактеризувати якомога повніше і, за можливості, необхідно оцінити його біологічну активність.

Процес-зв'язані домішки, утворюються під час виробничого процесу, тобто з клітинних субстратів (наприклад протеїни клітин хазяїна, ДНК клітин хазяїна), клітинних культур (наприклад, індуктори, антибіотики або компоненти живильного середовища) або на подальших стадіях виробництва (див. п. 1. додатку 2). Продукт-зв'язані домішки (наприклад прекурсори, визначені продукти розпаду) є молекулярними варіантами, що утворюються під час виробничого процесу та/або зберігання і не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, ефективності та безпеки.

Окрім того, критерії прийнятності для домішок повинні ґрунтуватися на даних, отриманих у результаті аналізу серій продукту, використаних у ході доклінічних та клінічних досліджень, та під час серійного виробництва.

За необхідності повинні бути встановлені індивідуальні та/або групові критерії прийнятності для домішок (продукт-зв'язаних або процес-зв'язаних). За певних обставин може не бути необхідності у встановленні критеріїв прийнятності для окремих домішок (див. розділ 2.3 цієї настанови).

Приклади аналітичних методів, які використовуються для визначення наявності домішок, зазначено у додатку 2. Нові аналітичні технології та зміни існуючих технологій потрібно постійно розробляти та використовувати у разі необхідності.

Для серійного випуску (див. розділ 4 цієї настанови) необхідно обрати та обґрунтувати відповідний набір аналітичних методів.

- Контамінанти (забруднювачі^N)

Контамінація продукту включає всі випадково введені матеріали, що не передбачені у виробничому процесі, такі як хімічні і біохімічні матеріали (наприклад мікробні протеази) та/або види мікроорганізмів. Потрібно строго уникати контамінації та/або контролювати її за встановленими відповідними критеріями прийнятності або межами у специфікаціях для активної речовини або лікарського препарату (див. розділ 2.3 цієї настанови). Для конкретних випадків ненавмисної вірусної або мікоплазменої контамінації підхід «критеріїв прийнятності» не застосується, у такому разі необхідно користуватися положеннями керівництв ICH Q5A(R1) та ICH Q5D.

2.1.5. Кількісний вміст

Кількісний вміст (звичайно визначається як вміст протеїну) є критичним показником для біотехнологічних/біологічних продуктів і повинен визначатися за допомогою відповідних методів аналізу, як правило фізико-хімічних. У деяких випадках припустимо продемонструвати, що отримані кількісні значення прямо пов'язані з тими, які отримуються при біологічному аналізі. Коли такий взаємозв'язок існує, то це доцільно використовувати скоріше для визначення кількісного вмісту, ніж для вимірювання біологічної активності під час виробничих процесів, таких як наповнення (завантаження).

2.2. Аналіз якості

2.2.1. Стандартні зразки та стандартні матеріали

Для нових біотехнологічних/біологічних молекул наявність міжнародних або національних стандартів мало ймовірна. Отже, у реєстраційному досяє виробник повинен представити відповідно охарактеризовані внутрішні первинні стандартні матеріали, приготовані з репрезентативних серій та матеріалу, що використовувався у ході клінічних досліджень. Внутрішні робочі стандартні матеріали, що використовуються для контролю виробничих серій, повинні бути відкалібровані відносно цих первинних стандартних матеріалів. Якщо існують відповідні міжнародні або національні стандарти, то стандартні матеріали мають бути відкалібровані відносно них. Загалом бажано використовувати для біологічних аналізів і фізико-хімічних випробувань однакові стандартні матеріали, проте у деяких випадках буває необхідним використання окремих стандартних матеріалів. Крім того, може бути необхідно встановити окремі стандартні матеріали для визначення продукт-зв'язаних

речовин, продукт-зв'язаних та процес-зв'язаних домішок. За необхідності опис виробництва та/або очистки стандартних матеріалів повинен бути включений до реєстраційного досьє. Також як супровідну документацію щодо стабільності стандартних матеріалів слід надати інформацію про їх характеристику, умови зберігання та композицію.

2.2.2. Валідація аналітичних методик

У реєстраційному досьє, що подається до регуляторного органу, необхідно навести результати валідації аналітичних методик відповідно до керівництва ІСН Q2(R1) або ДФУ 2.2.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань»^N, за винятком випадків, коли наявна специфічна оцінка унікальних методик, які використовуються для аналізу біотехнологічних/біологічних продуктів.

2.3. Контроль у процесі виробництва

2.3.1. Зв'язок з процесом

Відповідне планування процесу та дані щодо його можливостей є частиною стратегії, яка застосовується для розробки виробничого процесу, що має бути контрольованим та відтворюваним для отримання активної речовини або лікарського препарату, які відповідають встановленим специфікаціям. У зв'язку з цим межі дії обґрунтовуються на підставі критичної інформації, отриманої під час виробничого процесу від стадії початкової розробки до промислового виробництва.

Випробування щодо певних домішок в активній речовині та/або лікарському препараті можна не включати до специфікації, якщо ефективний контроль у процесі виробництва або очистки до прийнятного рівня підтвержені відповідними дослідженнями. Це випробування може включати перевірку при промисловому виробництві відповідно до національних вимог. Визнано, що на момент подачі реєстраційного досьє у розпорядженні заявника можуть бути тільки обмежені дані. Тому цей підхід, як правило, потрібно реалізовувати після реєстрації препарату згідно з національними вимогами.

2.3.2. Критерії прийнятності та межі дії у процесі виробництва

Випробування в процесі виробництва проводять на його критичних стадіях та на інших стадіях, для яких дані випробувань застосовують для підтвердження

постійності процесу при виробництві активної речовини або лікарського препарату. Результати випробувань у процесі виробництва можуть зазначатися як межі дії або як критерії прийнятності. Проведення цих випробувань може усунути необхідність таких для активної речовини або лікарського препарату (див. розділ 2.3.1 цієї настанови). Прикладом для застосування такого підходу є випробування в процесі виробництва на наявність випадкових агентів наприкінці вирощування клітинної культури.

Також дуже важливим є застосування виробником внутрішніх меж дії для оцінки постійності процесу на менш критичних стадіях. Дані, отримані при розробці та поточній валідації, повинні бути основою для встановлення меж дії для процесу виробництва. Ці межі дії, які перебувають у відповідальності виробника, можуть бути використані у ході подальших досліджень. Вони повинні уточнитися на підставі додаткового досвіду щодо виробництва та даних, отриманих після реєстрації продукту.

2.3.3. Специфікації на вихідні матеріали та допоміжні речовини

Якість вихідних матеріалів, що використовуються у виробництві активної речовини/лікарського препарату, повинна відповідати стандартам, щоб вони вважалися придатними для передбачуваного застосування. Біологічні вихідні матеріали або реагенти можуть потребувати ретельнішої оцінки для встановлення наявності або відсутності шкідливих домішок, внутрішнього походження або випадкових. Методи аналізу з використанням афінної хроматографії (наприклад, із застосуванням моноклональних антитіл) повинні супроводжуватись відповідними заходами для гарантії того, що процес-зв'язані домішки або потенційні контамінанти (забруднювачі^N), які утворюються у процесі виробництва та під час застосування, не піддають ризику якості та безпеки активної речовини або лікарського препарату. Необхідно мати відповідну інформацію щодо антитіл.

Якість допоміжних речовин, що використовуються у складі лікарського препарату (та іноді - в активній речовині), а також системи контейнер/закупорювальний засіб повинна відповідати фармакопейним стандартам. У інших випадках для нефармакопейних допоміжних речовин мають бути встановлені відповідні критерії прийнятності.

2.4. Фармакопейні специфікації

Європейська фармакопея або інша відповідна фармакопея, або Державна фармакопея України^N встановлюють загальні вимоги щодо певних методів аналізу та критеріїв прийнятності, які у відповідних випадках є частиною оцінки або активної речовини або лікарського препарату. Фармакопейні монографії, що застосовувані до біологічних/біотехнологічних продуктів, як правило, включають, але не обмежуються такими випробуваннями: стерильність, бактеріальні ендотоксини, мікробіологічна чистота, об'єм вмісту контейнера, однорідність дозованих одиниць, механічні включення. Застосування фармакопейних методів і критеріїв прийнятності у контексті цієї настанови у повному обсязі залежить від успішного завершення гармонізації фармакопейних методик щодо певних показників, які зазвичай включаються у специфікації. Фармакопеї розробляють ідентичні або методологічно еквівалентні методи випробувань та критерії прийнятності.

Що стосується монографій на лікарські препарати, то у Європейській фармакопеї або іншій відповідній фармакопеї, або Державній фармакопеї України^N визначено стандартний рівень якості. У реєстраційному досьє заявник повинен визначити засоби, що найбільше прийнятні для досягнення заданої мети, та надати відповідну аналітичну валідацію.

Крім того, оскільки фармакопейні монографії є регулятивними специфікаціями, в них встановлені граничні значення показників якості лікарського препарату на момент закінчення терміну придатності (за винятком положень, пов'язаних з виробництвом). Специфікації на готовий препарат при випуску повинні містити більш строгі критерії, якщо не обґрунтовано інше^N.

2.5. Критерії прийнятності при випуску та протягом терміну придатності

Підхід, пов'язаний з відмінністю критеріїв прийнятності при випуску та протягом терміну придатності, може застосовуватися, коли це обґрунтовано. Цей підхід передбачає встановлення більш строгих критеріїв при випуску лікарського препарату порівняно з критеріями, що застосовуються протягом терміну придатності. Прикладами показників для застосування цього підходу можуть слугувати визначення активності та рівня вмісту домішок (продуктів розпаду). У деяких країнах цей підхід може бути застосованим тільки відносно

внутрішніх критеріїв та не придатний для критеріїв при випуску, затверджених регуляторним органом.

2.6. Статистичний аналіз

За необхідності до даних кількісного аналізу слід застосовувати відповідний статистичний метод. Методики аналізу, включаючи обґрунтування та пояснення, повинні бути викладені досить детально, щоб дати змогу зробити незалежний розрахунок представлених результатів.

3. ОБҐРУНТУВАННЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ

Специфікації для активної речовини та лікарського препарату є одним з елементів загальної стратегії контролю, яка включає контроль вхідних матеріалів та допоміжних речовин, контроль у процесі виробництва, валідацію процесів, дотримання вимог GMP, випробування стабільності і контроль однорідності серій. Тільки при застосуванні всіх цих елементів може бути гарантована належна якість активної речовини/лікарського препарату. Зважаючи на те, що специфікації необхідні для підтвердження відповідної якості продукту, виробник повинен надати належне обґрунтування включення/виключення методів випробування для специфічних показників якості. При встановленні специфікацій необхідно брати до уваги нижчевикладене.

- Специфікації, пов'язані з виробничим процесом

Специфікації повинні ґрунтуватися на даних, отриманих при аналізі серій, що використовувалися для підтвердження однорідності виробничого процесу. Зв'язок специфікацій з виробничим процесом є важливим, особливо для продукт-зв'язаних речовин, продукт-зв'язаних та процес-зв'язаних домішок. Зміни у технологічному процесі та продукти розпаду, що утворюються протягом терміну зберігання, можуть призводити до гетерогенності моделей, що відрізняються від тих, які спостерігалися у матеріалі, що використовувався у ході доклінічної та клінічної розробки. Необхідно належним чином оцінити значення цих відмінностей.

- Специфікації повинні враховувати стабільність активної речовини та лікарського препарату

Розпад активної речовини або лікарського препарату, який можливий протягом терміну придатності, потрібно брати до уваги при встановленні специфікацій. Завдяки гетерогенності, притаманній біологічним/біотехнологічним продуктам, не існує єдиного методу для визначення їх стабільності або параметрів, що визначають профіль характеристик стабільності. Тому виробник повинен запропонувати серію методів контролю для визначення профілю характеристик стабільності, результати яких гарантують можливість виявлення усіх змін у якості лікарського препарату протягом терміну придатності. Визначення того, які випробування мають бути включені у специфікацію, залежить від конкретного продукту. Виробник повинен керуватися положеннями керівництва ІСН Q5С.

- Специфікації, пов'язані з доклінічними та клінічними дослідженнями

Специфікації повинні ґрунтуватися на даних, отриманих для серій, що використовувалися у ході доклінічних і клінічних досліджень. Якість матеріалу для виробництва у промислових масштабах має відповідати якості серій, що використовувалися під час доклінічних та клінічних досліджень.

- Специфікації, пов'язані з аналітичними процедурами

Критичні параметри якості можуть включати такі елементи, як ступінь активності, характер і кількість продукт-зв'язаних речовин, продукт-зв'язаних та процес-зв'язаних домішок. Такі параметри можна оцінити за допомогою декількох аналітичних методів, кожен з яких забезпечує різні результати. При фармацевтичній розробці лікарського препарату аналітична технологія не завжди удосконалюється паралельно з продуктом. Таким чином, важливо підтвердити, що дані, отримані при розробці, корелюються з даними, представленими у реєстраційному досьє.

4. СПЕЦИФІКАЦІЇ

Положення розділу 4 стосуються встановлення специфікацій, які необхідні для включення у реєстраційні досьє, що подаються до регуляторних органів з метою реєстрації/перереєстрації лікарських препаратів, а також для виробництва активних речовин та лікарських препаратів відповідно до правил GMP та контролю якості в уповноважених лабораторіях^N.

У специфікацію потрібно включити випробування, специфічні для конкретного продукту. Необхідно надати обґрунтування встановлення припустимого діапазону для критеріїв прийнятності. Критерії прийнятності повинні бути встановлені і затверджені на підставі даних, отриманих для серій, що використовувалися у ході доклінічних та клінічних досліджень, серій, що використовувалися для підтвердження постійності виробничого процесу, а також результатів дослідження стабільності та основних даних з розробки лікарського препарату.

Певні випробування, що проводяться у ході виробничого процесу, можуть бути достатніми для підтвердження відповідності вимогам специфікації, якщо такі випробування включені у специфікацію та якщо критерії прийнятності ідентичні вимогам, встановленим у специфікації на активну речовину або лікарський препарат.

4.1. Активна речовина

Для всіх активних речовин, як правило, вважаються загальноприйнятими показники якості і критерії прийнятності, зазначені у наступних підрозділах. За необхідності при аналізі активної речовини слід застосовувати фармакопейні випробування (наприклад визначення бактеріальних ендотоксинів). Залежно від ситуації додатково можуть бути передбачені критерії прийнятності, специфічні для певної активної речовини.

4.1.1. Опис

Необхідно чітко вказувати фізичний стан (наприклад твердий, рідкий) та колір активної речовини.

4.1.2. Ідентифікація

Ідентифікаційні випробування повинні бути високого ступеня специфічними для активної речовини та мають ґрунтуватися на унікальних аспектах її молекулярної структури та/або інших специфічних властивостях. Ідентифікаційні випробування можуть включати більш ніж одну складову (фізико-хімічні, біологічні та/або імунохімічні). Ці випробування можуть мати якісний характер. Деякі аналітичні методи, що є типовими для характеристики продукту та описані у розділі 2.1 цієї настанови і додатку 1, можуть застосовуватися та/або бути зміненими у разі потреби для проведення ідентифікаційних випробувань.

4.1.3. Чистота та домішки

Абсолютну чистоту біотехнологічного/біологічного продукту важко визначити, а результати значною мірою залежать від застосованого методу аналізу (див. розділ 2.1.4 цієї настанови). Тому чистоту активної речовини, як правило, оцінюють за допомогою набору аналітичних методів. При виборі та оптимізації аналітичних методів основним є можливість відокремлення цільового продукту від продукт-зв'язаних речовин та домішок. Домішки, що виявляються у таких продуктах, класифікуються, як процес-зв'язані та продукт-зв'язані домішки.

– Процес-зв'язані домішки (див. розділ 2.1.4 цієї настанови) в активній речовині можуть включати середовище для вирощування культури клітин, протеїни клітин хазяїна, ДНК, моноклональні антитіла або хроматографічні середовища, що використовують для очистки, розчинники та компоненти буферних розчинів. Кількість цих домішок потрібно мінімізувати шляхом застосування ретельно контрольованих виробничих процесів.

– Продукт-зв'язані домішки (див. розділ 2.1.4 цієї настанови) в активній речовині є молекулярними варіантами цільового продукту, які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту, та які утворилися під час виробництва та/або зберігання.

При виборі та оптимізації аналітичних методів основним є можливість відокремлення цільового продукту та продукт-зв'язаних речовин від домішок. За необхідності потрібно встановити індивідуальні та/або групові критерії прийнятності для окремих домішок. За певних обставин критерії прийнятності для окремих домішок (див. розділ 2.3 цієї настанови) можуть бути не потрібні.

4.1.4. Ступінь активності

Відповідні валідовані методи вимірювання ступеня активності (див. розділ 2.1.2 цієї настанови) повинні бути складовою специфікації для біотехнологічних/біологічних активних речовин та/або лікарських препаратів. У певних випадках, коли відповідні методи вимірювання ступеня активності використовуються для аналізу лікарського препарату (див. розділ 4.2.4 цієї настанови), альтернативного методу (фізико-хімічного та/або біологічного) може бути достатньо для кількісної оцінки активної речовини. Визначення специфічної активності може забезпечити у деяких випадках необхідну додаткову інформацію.

4.1.5. Кількісний вміст

Кількісний вміст активної речовини, який зазвичай базується на визначенні вмісту протеїну (маси), має бути визначений за допомогою відповідного методу. Для кількісного визначення можна застосовувати метод без використання стандартного зразка або матеріалу. У випадках, коли виробництво продукту базується на ступені активності, альтернативне визначення кількісного вмісту може бути не потрібним.

4.2. Специфікація на лікарський препарат

Для всіх лікарських препаратів вважаються загальноприйнятими нижченаведені показники якості та критерії прийнятності. Кожний підрозділ (4.2.1 – 4.2.5) цього розділу містить перехресні посилання на відповідні підрозділи (4.1.1 – 4.1.5) для активної речовини. Фармакопейні вимоги застосовуються до відповідних лікарських форм. Типові фармакопейні випробування включають, але не обмежуються такими: стерильність, бактеріальні ендотоксини, мікробіологічна чистота, об'єм вмісту контейнера, механічні вclusions, однорідність дозованих одиниць та вміст води для ліофілізованих лікарських препаратів. За необхідності випробування однорідності дозованих одиниць можна проводити під час контролю в процесі виробництва за встановленими критеріями прийнятності.

4.2.1. Опис

Необхідно чітко вказувати фізичний стан (наприклад твердий, рідкий), колір та ступінь прозорості лікарського препарату.

4.2.2. Ідентифікація

Ідентифікаційні випробування повинні бути високого ступеня специфічними для лікарського препарату та мають ґрунтуватися на унікальних аспектах його молекулярної структури та/або інших специфічних властивостях. Хоча у більшості випадків одного методу буває достатньо для ідентифікації, у деяких випадках ідентифікаційні випробування можуть включати більш ніж одну складову (фізико-хімічні, біологічні та/або імунохімічні). Ці випробування можуть мати якісний характер. Деякі аналітичні методи, що є типовими для характеристики продукту та описані у розділі 2.1 цієї настанови і додатку 1, можуть застосовуватися та/або бути зміненими у разі потреби для проведення ідентифікаційних випробувань.

4.2.3. Чистота та домішки

Домішки можуть утворюватися або збільшуватися під час виробництва та/або зберігання лікарського препарату. Ці домішки можуть бути такими ж, як і в активній речовині, бути процес-зв'язаними або продуктами розпаду, які утворюються у лікарському препараті при його виробництві або у процесі зберігання. Якщо домішки за якісними та кількісними характеристиками такі ж, як і в активній речовині, то їх визначення у лікарському препараті не потрібне. Якщо відомо, що домішки потрапляють або утворюються під час виробництва та/або зберігання лікарського препарату, слід визначити допустимий рівень таких домішок та встановити критерії прийнятності.

Для визначення можливих змін в активній речовині під час виробництва та/або зберігання лікарського препарату слід встановлювати та обґрунтовувати критерії прийнятності та методи аналізу, здійснивши попередні експерименти з цим лікарським препаратом.

При виборі та оптимізації аналітичних методів основною є можливість відокремлення цільового продукту та продукт-зв'язаних речовин від домішок, включаючи продукти розпаду, та від допоміжних речовин.

4.2.4. Ступінь активності

Відповідні валідовані методи вимірювання ступеня активності (див. розділ 2.1.2 цієї настанови) повинні бути частиною специфікації для біотехнологічних/біологічних активних речовин та/або лікарських препаратів. У певних випадках, коли відповідні методи вимірювання ступеня активності використовують для аналізу активної речовини, то для кількісного визначення у лікарському препараті альтернативного методу (фізико-хімічного та/або біологічного) може бути достатньо. Однак такий підхід має бути обґрунтованим.

4.2.5. Кількісний вміст

Кількісний вміст активної речовини у лікарському препараті, який зазвичай базується на визначенні вмісту протеїну (маси), має бути визначений за допомогою відповідного методу. Для кількісного визначення можна застосовувати метод без використання стандартного зразка або матеріалу. У випадках, коли виробництво продукту базується на ступені активності, альтернативне визначення кількісного вмісту може бути не потрібним.

4.2.6. Загальні випробування

Фізичний стан та визначення інших якісних характеристик часто є важливими для оцінки призначення лікарського препарату. Прикладами таких випробувань можуть бути визначення рН та осмолярності.

4.2.7. Додаткові випробування для окремих лікарських форм

Для деяких унікальних лікарських форм, окрім наведених вище випробувань, можуть застосовуватися й інші додаткові випробування.

ДОДАТОК 1 **(обов'язковий)**

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

У цьому додатку наведено приклади методів, які могли б бути застосовані для характеристики та підтвердження структури, а також оцінки фізико-хімічних властивостей цільового продукту, активної речовини та/або лікарського препарату. Конкретні підходи можуть відрізнятися для різних продуктів, тож у багатьох випадках будуть доречними альтернативні підходи, відмінні від тих, що входять у цей додаток. Нові аналітичні технології та зміни до існуючих технологій потрібно постійно розробляти та використовувати у разі необхідності.

1. Структурна характеристика та її підтвердження

а) Амінокислотна послідовність

Амінокислотну послідовність цільового продукту потрібно визначити якомога повніше з використанням підходів, описаних у пунктах б) - г), а потім порівнювати з амінокислотою послідовністю, виведеною на основі послідовності генів цільового продукту.

б) Амінокислотний склад

Загалом амінокислотний склад визначають за допомогою різних гідролітичних та аналітичних методів та порівнюють з амінокислотним складом, виведеним з послідовності генів цільового продукту або природного аналога, у разі необхідності. У багатьох випадках визначення амінокислотного складу забезпечує деяку корисну інформацію щодо структури пептидів та малих протеїнів, але для великих протеїнів такі дані, як правило, менш характерні. У багатьох випадках результати кількісного амінокислотного аналізу можуть бути використані для визначення вмісту протеїну.

в) Повна амінокислотна послідовність

Визначення повної амінокислотної послідовності проводять для встановлення характеру та однорідності аміно- і карбоксикінцевих амінокислот. Якщо цільовий продукт виявляє гетерогенність відносно кінцевих амінокислот, потрібно визначити відносну кількість ізоформ з використанням відповідного аналітичного методу. Послідовність цих кінцевих амінокислот порівнюється з

повною амінокислотною послідовністю, виведеною з послідовності генів цільового продукту.

г) Пептидна карта

Селективне розщеплення продукту на окремі пептиди потрібно проводити з використанням відповідних ферментів або хімічних реактивів, а отримані пептидні фрагменти слід проаналізувати з використанням ВЕРХ чи іншого відповідного аналітичного методу. Пептидні фрагменти мають бути визначені якомога повніше з використанням таких методів, як аналіз амінокислотного складу, N-кінцевої послідовності або МС. Отримання пептидних карт для активної речовини або лікарського препарату з використанням відповідної валідованої процедури є методом, що часто використовується для підтвердження структури цільового продукту при випуску серії.

г) Сульфгідрильні (тіолові^N) групи та дисульфідні зв'язки

Якщо, виходячи з генної послідовності для цільового продукту, передбачається наявність залишкового цистеїну, то кількість і положення будь-яких вільних сульфгідрильних (тіолових^N) груп та/або дисульфідних зв'язків потрібно визначити якомога повніше, наскільки це можливо. Для цього визначення можуть бути використані пептидне картування (за відновлювальних або невідновлювальних умов), МС або інші відповідні методи.

д) Вуглеводна структура

Для глікопротеїнів визначають вміст вуглеводнів (нейтральних сахаридів, аміносахаридів та сіалових кислот). Додатково якомога повніше, наскільки це можливо, аналізується структура вуглеводневих ланцюжків, профіль розподілу олігосахаридів (профіль моносахаридних ланок) та ділянок глікозилювання поліпептидного ланцюга.

2. Фізико-хімічні властивості

а) Молекулярна маса (або розмір)

Молекулярну масу (або розмір) визначають з використанням ексклюзивної хроматографії, електрофорезу в SDS-поліакриламідному гелі (за відновлювальних або невідновлювальних умов), МС та інших відповідних методів аналізу.

б) Ізоформний склад

Визначають методом ізоелектричного фокусування (електрофокусування^N) або іншими відповідними методами.

в) Коефіцієнт екстинкції (або молярної абсорбції)

У більшості випадків бажано визначати коефіцієнт екстинкції (або молярної абсорбції) для цільового продукту за певної довжини хвиль в УФ/видимій області (наприклад 280 нм). Коефіцієнт екстинкції визначають методом УФ/видимої спектрофотометрії за розчином продукту з відомим вмістом протеїну, що визначений такими методами аналізу, як аналіз амінокислотного складу або визначення азоту тощо. Якщо УФ-поглинання використовують для визначення вмісту протеїну, то слід застосовувати коефіцієнт екстинкції для конкретного продукту.

г) Електрофоретичний профіль

Електрофоретичний профіль та дані щодо однорідності та чистоти можна отримати за допомогою таких методів, як електрофорез в поліакриамідному гелі, ізоелектричне фокусування, електрофорез в SDS-поліакриамідному гелі, імуноблоттінг, капілярний електрофорез або інших відповідних методів.

г) Хроматографічний профіль

Хроматографічний профіль та дані щодо ідентичності, однорідності і чистоти можна встановити з використанням таких методів, як ексклюзивна хроматографія, зворотньо-фазна рідинна хроматографія, іонообмінна рідинна хроматографія, афінна хроматографія, або інших відповідних методів аналізу.

д) Спектральний профіль

Ультрафіолетові та видимі спектри поглинання визначають по мірі необхідності. Структури вищого порядку продукту, за необхідності, вивчають з використанням таких методів, як ЯМР, круговий дихроїзм, або інших відповідних методів.

ДОДАТОК 2 (обов'язковий)

ДОМІШКИ

У цьому додатку наведено перелік можливих домішок, їхніх джерел та прикладів відповідних аналітичних методів для їх виявлення. Конкретні домішки та застосовувані методи їх виявлення, як і у випадку фізико-хімічних характеристик, можуть відрізнятись для різних продуктів, тож у багатьох випадках будуть доречними альтернативні підходи, відмінні від тих, що входять у цей додаток. Нові аналітичні методи та зміни до існуючих потрібно постійно розробляти та використовувати у разі необхідності.

1. Процес-зв'язані домішки і контамінанти (забруднювачі^N)

Ці домішки утворюються під час виробничого процесу (див. розділ 2.1.4 цієї настанови) і підрозділяються на три головні категорії: отримані з клітинного субстрату, отримані з культури клітин, та отримані на подальших стадіях виробництва.

а) Домішки, отримані з клітинного субстрату, включають, але не обмежуються протеїнами, отриманими з організму хазяїна, нуклеїновими кислотами (геном клітин хазяїна, вектор або повна ДНК). Для протеїнів клітин хазяїна, як правило, використовують чутливі методи, наприклад імуноаналіз, здатний визначати широкий діапазон протеїнових домішок. При імуноаналізі поліклональні антитіла, що використовуються у тесті, створюються імунізацією підготовленим клітинним продуктом, виключаючи продукт-кодуючий ген, злиттям (гібридизацією) клітин, або іншими придатними клітинними лініями. Рівень ДНК клітин хазяїна можна визначити прямим аналізом продукту (таким як метод гібридизації). Для уникнення необхідності встановлення критеріїв прийнятності для домішок, отриманих із субстрату клітин, таких як нуклеїнові кислоти та протеїни клітин хазяїна, інколи можуть проводитися точні дослідження, що включають пікові експерименти у лабораторних масштабах з метою демонстрації видалення цих домішок.

б) Домішки, отримані з субстрату, включають, але не обмежуються індукторами, антибіотиками, сироваткою та іншими компонентами живильного середовища.

в) Домішки, отримані на подальших стадіях виробництва, включають, але не обмежуються ферментами, хімічними та біохімічними реагентами (наприклад ціаногенбромід, гуанідин, окислювачі та відновлювачі), неорганічними солями (наприклад важких металів, миш'яку, неметалевих іонів), розчинниками, носіями, лігандами (наприклад моноклональні антитіла) та іншими вилужуваними речовинами.

Для навмисно введених ендогенних та випадкових вірусів повинна бути продемонстрована здатність виробничого процесу видаляти та/або інактивувати віруси відповідно до положень керівництва ICH Q5A(R1).

2. Продукт-зв'язані домішки, включаючи продукти розпаду

Нижче представлено молекулярні варіанти цільового продукту, що найбільш часто зустрічаються, та наведено відповідні методи для їх оцінки. Такі варіанти можуть потребувати значних зусиль при їх виділенні та характеристиці, щоб визначити тип модифікації(-й). Продукти розпаду, що утворюються у значних кількостях під час виробництва та/або зберігання, необхідно перевіряти та контролювати на відповідність встановленим критеріям прийнятності.

а) Усічені форми. Гідролітичні ферменти або хімічні речовини можуть каталізувати розщеплення пептидних зв'язків. Вони можуть виявлятися за допомогою ВЕРХ або електрофорезу у SDS-поліакриламідному гелі. Залежно від властивостей молекулярних варіантів може бути застосовано пептидне картування.

б) Інші модифіковані форми. Деамідовані, ізомеризовані, з неспряженим S-S-зв'язком (містком), окислені або перетворені кон'юговані форми (наприклад глікозилювані, фосфорилювані) можна виявити та охарактеризувати за допомогою методів хроматографії, електрофорезу та/або інших відповідних аналітичних методів (наприклад ВЕРХ, капілярний електрофорез, МС, круговий дихроїзм).

в) Агреганти. У цю категорію входять димери та більш складні структури цільового продукту. Вони, як правило, утворюються з цільового продукту та продукт зв'язаних речовин та кількісно визначаються за допомогою відповідних аналітичних методів (наприклад ексклюзивної хроматографії, капілярного електрофорезу).

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957.
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості)
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії).
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
5. CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999).
6. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) «Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003» (Керівні вказівки щодо випробувань стабільності нових лікарських речовин та препаратів, 2003).
7. 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. – Том 3А. – Керівництва. Лікарські препарати для застосування людині. Якість та біотехнологія. – 3AQ11a. – Специфікації та контрольні випробування готового препарату).

8. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
9. 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.
10. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів/О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
11. ЕМЕА/Р/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).

Ключові слова: дослідження, якість, контроль, критерії прийнятності, активна речовина, лікарський препарат, цільовий продукт, методика, реєстраційне досьє, специфікація