



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ВИПРОБУВАННЯ СТАБІЛЬНОСТІ

БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

(ICH Q5C)

СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013

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 документу:

CPMP/ICH/138/95 (ICH Topic Q5C) «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2013
© Державний експертний центр МОЗ України

Зміст

	Стор.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	3
Терміни та визначення понять	5
Позначки та скорочення	8
Складання програми вивчення стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів	9
1. Вступ	9
2. Сфера застосування	10
3. Термінологія	10
4. Вибір серій	10
4.1. Активна речовина (балк-матеріал)	10
4.2. Проміжні продукти	11
4.3. Лікарський препарат (продукт у кінцевому пакуванні)	11
4.4. Відбір зразків	12
5. Профіль даних, що підтверджують стабільність	13
5.1. Протокол	13
5.2. Ступінь активності (ефективність)	14
5.3. Чистота та молекулярна характеристика	15
5.4. Інші характеристики продукту	16
6. Умови зберігання	16
6.1. Температура	16
6.2. Вологість	17
6.3. Прискорені та стресові випробування	17
6.4. Світло	18
6.5. Система контейнер/закупорювальний засіб	18
6.6. Стабільність ліофілізованих продуктів після розведення	18
7. Періодичність тестування	18
8. Специфікації	19
9. Маркування	20
Національний додаток «Бібліографія»	21

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Дослідження стабільності необхідно здійснювати вже на етапі розробки активної речовини та лікарського препарату. У реєстраційному досьє необхідно представляти результати досліджень стабільності у заявлених видах первинної упаковки [1].

Загальний технічний документ (CTD) [2], прийнятий у ЄС, США, Японії, встановлює конкретні вимоги щодо представлення даних про стабільність активних речовин та лікарських препаратів у складі реєстраційного досьє та дає посилання на спеціальні керівництва з якості та біотехнології, відповідно до яких слід проводити дослідження стабільності. Ці керівництва і становлять методичну основу досліджень стабільності активних речовин та лікарських препаратів, визначення періодів проведення повторних випробувань або термінів придатності, а також умов зберігання.

Загальні підходи до вивчення стабільності у цілому поширюються і на біотехнологічні/біологічні продукти. Однак ці продукти мають низку відмінних особливостей, що передбачає наявність ретельно розробленої програми досліджень, які підтверджують стабільність протягом запропонованого терміну придатності. Для цієї категорії продуктів, у яких активною речовиною зазвичай є протеїни та/або поліпептиди, збереження молекулярної структури та, відповідно, біологічної активності залежить від взаємодій, обумовлених як нековалентними, так і ковалентними зв'язками. Це визначає їх підвищену чутливість до таких факторів довкілля, як зміна температури, вплив окислення, світла, іонного складу тощо. З метою збереження біологічної активності біотехнологічних/біологічних продуктів та для запобігання їх розпаду зазвичай використовують строго обмежені умови зберігання.

У ході розробки виробник повинен отримати комплекс даних, що адекватно характеризують стабільність біотехнологічного/біологічного продукту, при цьому основна увага має бути приділена урахуванню якомога більшого числа зовнішніх факторів, які впливають на активність, чистоту, якість продукції. Попередні дані, що обґрунтовують запропонований термін придатності як активних речовин, так і лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження, мають бути отримані у ході довгострокових випробувань у реальному часі та за реальних умов

(температура, вологість тощо). У цьому контексті очевидно, що критичним елементом є складання належної програми вивчення стабільності.

В Європейському Союзі (ЄС) введено спеціальне керівництво CPMP/ICH/138/95 (ICH Topic Q5C) «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів) [3], яке присвячене питанням вивчення стабільності активних речовин та лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження.

З огляду на вищевикладене, актуальною проблемою є введення в Україні настанови, яка містить рекомендації щодо проведення вищезазначених досліджень, а також складання реєстраційних досьє та їх експертизи при реєстрації. Такі рекомендації мають бути гармонізовані з положеннями відповідного керівництва ICH та ЄС.

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

CPMP/ICH/138/95 (ICH Topic Q5C) «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів) [3].

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

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

До цієї настанови були внесені окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, 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» [5], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [6];

- 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» [5] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [7]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Складання програми вивчення стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів»; при цьому кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у керівництві СРМР/ІСН/138/95 [3], за винятком номера «Glossary»;

- розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі розділу 10 керівництва СРМР/ІСН/138/95 [3] «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 наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;

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

- у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено визначення термінів, що використовуються у даній настанові: «брекетинг», «дата закінчення терміну придатності», «довгострокові випробування», «дослідна серія; серія дослідного масштабу», «побудова матриць», «прискорені випробування», «промислова серія», «система контейнер/закупорювальний засіб», «стресові випробування активної речовини», «стресові випробування лікарського препарату», - з посиланням на відповідні нормативні документи, у яких вони наведені;

- у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;
- у цій настанові слова «заявка» («marketing application») та «заявка на отримання дозволу на продаж» («application for marketing authorisation») замінено на «реєстраційне досье»;
- у цій настанові немає посилань на листок-вкладиш («package inserts») у зв'язку з відсутністю такого поняття у фармацевтичному законодавстві України;
- додатково до посилань на керівництва ІСН зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовна як методичні вказівки для проведення дослідження стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва у ЄС та інших регіонах ІСН, з яким гармонізована розроблена настанова. 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 проведення дослідження стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів. 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 досье, 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 керівництв викладений у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) Doc. Ref.

EMA/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) [8]. Зазначений підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**Испытания стабильности биотехнологических/биологических
продуктов**

MEDICINAL PRODUCTS

Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

Чинна від 2013-07-08

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо досліджень стабільності, встановлення термінів придатності (або періодів проведення повторних випробувань) та умов зберігання лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження для людини, у тому числі біосимілярів, та активних речовин, що використовуються у їх складі. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби хімічного походження.

Ця настанова застосовна до лікарських препаратів та активних речовин біотехнологічного/біологічного походження, у тому числі біосимілярів, 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 зі стабільності лікарських препаратів та активних речовин біотехнологічного/біологічного походження, у тому числі біосимілярів, 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, у тому числі біосимілярів, 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.

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).

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).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004 Лікарські засоби. Дослідження стабільності.

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).

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 2B. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).

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/420/02 (ICH Topic Q1E) «Note for guidance on evaluation of stability data, 2003» (Керівні вказівки з оцінки даних зі стабільності, 2003).

CPMP/QWP/159/96 corr «Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution, 1998» (Керівні вказівки щодо максимального терміну зберігання стерильних препаратів для людини після першого розкриття або після підготування до застосування, 1998).

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 «Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products, 2007» (Керівництво з декларування умов зберігання: А: для лікарських препаратів в інформації про препарат; В: для активних речовин. Додаток до керівних вказівок з випробування стабільності нових лікарських речовин та препаратів. Додаток до керівних вказівок з випробування стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів, 2007).

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, наведені на підставі [3,4] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Брекетинг (*bracketing*, [4])

Складання плану досліджень стабільності таким чином, щоб дослідженню підлягали зразки тільки з граничними значеннями певних показників у ряду (наприклад, сили дії, розміру упаковки та/або наповнення) в усіх тих точках контролю, що й при проведенні повних досліджень. План припускає, що стабільність зразків з проміжними значеннями показників у ряду ототожнюється зі стабільністю зразків з граничними значеннями. Якщо випробування необхідно провести для препаратів з різною силою дії, то брекетинг може бути застосованим, зокрема, якщо зміна сили дії не пов'язана зі зміною складу (наприклад, для ряду таблеток різної маси, виготовлених з одного й того ж основного грануляту, або для ряду капсул з оболонками різних розмірів, вміст яких має один й той самий склад, але різну масу). Брекетинг може бути застосований для лікарського препарату з різним розміром первинних упаковок або з різним об'ємом наповнення з однаковими системами контейнер/закупорювальний засіб.

Дата закінчення терміну придатності (*expiration date*, [4])

Дата, зазначена на етикетці контейнера лікарського препарату, що означає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації, що застосовується протягом терміну придатності, при зберіганні за певних умов та після закінчення якої серія лікарського препарату не повинна використовуватися.

Довгострокові випробування (*long term testing*, [4])

Дослідження стабільності за рекомендованих умов зберігання протягом періоду до проведення повторних випробувань або терміну придатності, пропонувані (або затверджені) для зазначення на етикетці.

Домішка (*impurity*, [3])

Будь-який компонент, присутній в активній речовині або лікарському препараті, який хімічно відрізняється від активної речовини, допоміжної речовини або інших добавок у лікарському препараті.

Дослідна серія; серія дослідного масштабу (*pilot scale batch*, [4])

Серія активної речовини або лікарського препарату, виготовлена за допомогою технологічного процесу, що повністю відображує або моделює той, який буде виконуватися при випуску серій промислового масштабу. Обсяг дослідної серії твердих лікарських форм для орального застосування становить, як мінімум, одну десяту серії промислового масштабу або 100000 таблеток/капсул залежно від того, яка величина більша.

Дослідно-промисловий масштаб (*pilot-plant scale*, [3])

Виготовлення активної речовини або лікарського препарату за допомогою виробничого процесу, що повністю представляє та моделює той, який буде застосовуватися при виробництві промислового масштабу. Методи вирощення клітин, збору вирощених клітин та очищення продукту мають бути ідентичними, за винятком масштабу виробництва.

Кон'югований продукт (*conjugated product*, [3])

Продукт, отриманий з активної речовини (наприклад з пептиду, вуглеводню), зв'язаної ковалентним або нековалентним зв'язком з носієм (наприклад протеїном, пептидом, неорганічним мінералом) з метою підвищення ефективності або стабільності.

Побудова матриць (*matrixing*, [4])

Розробка плану досліджень стабільності таким чином, що у певній точці контролю відбирають та досліджують тільки частину загальної кількості можливих зразків для всіх комбінацій факторів. У наступній точці контролю потрібно досліджувати інший комплект зразків із загальної кількості для усіх комбінацій факторів. План припускає, що стабільність досліджених зразків ототожнюється зі стабільністю усіх зразків на даний момент часу. Необхідно вказати відмінності у зразках для одного й того ж лікарського препарату, наприклад відмінності, пов'язані з різними серіями, різною силою дії, різним розміром системи контейнер/закупорювальний засіб однакового типу та, можливо, у деяких випадках з різними системами контейнер/закупорювальний засіб.

Прискорені випробування (*accelerated testing*, [4])

Випробування, що є частиною офіційних досліджень стабільності та сплановані таким чином, щоб збільшити швидкість хімічного розпаду або фізичної зміни активної речовини або лікарського препарату шляхом створення особливо несприятливих умов зберігання. Дані таких випробувань на додаток до результатів довгострокових випробувань стабільності можуть бути використані для оцінки більш віддалених хімічних ефектів за умов неприскорених випробувань, а також для оцінки впливу короткострокових відхилень від умов зберігання, вказаних на етикетці, які можуть виникнути при транспортуванні. Результати, отримані за прискорених випробувань, не завжди дають змогу прогнозувати фізичні зміни.

Продукти розпаду (*degradation product*, [3])

Молекулярні варіанти, що утворюються у результаті зміни в активній речовині протягом часу. Такі зміни можуть статися під час виробництва або зберігання (наприклад, у результаті дезамідування, окислення, агрегації, протеолізу). У випадку біотехнологічних/біологічних продуктів деякі продукти розпаду можуть бути активними.

Проміжний продукт (*intermediate*, [3])

Для біотехнологічних/біологічних продуктів - матеріал, що отриманий у ході виробничого процесу, який не є активною речовиною або лікарським препаратом, але наявність якого є критичною для успішного виробництва активної речовини або лікарського препарату. Як правило, проміжні продукти мають бути кількісно визначені, та необхідно розробити специфікації, які дають змогу вести їх кількісний облік, щоб точно встановити повноту завершення стадії виробництва для продовження виробничого процесу. Такі продукти включають матеріал, який може піддаватися подальшій молекулярній модифікації або зберігатися тривалий час перед подальшою обробкою.

Промислова серія (*production batch*, [4])

Серія активної речовини або лікарського препарату промислового масштабу, виготовлена з використанням виробничого обладнання та у виробничому приміщенні таким чином, як вказано у реєстраційному досьє.

Промислове серійне виробництво (*manufacturing scale production*, [3])

Виробництво у промисловому масштабі, що призначений для виготовлення продукту для продажу.

Система контейнер/закупорювальний засіб (*container closure system*, [4])

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.

Стресові випробування активної речовини (*stress testing of drug substance*, [4])

Випробування, що проводяться для з'ясування характеристик стабільності, які властиві активній речовині. Такі випробування є частиною стратегії розробки та, як правило, проводяться за більш несприятливих умов, ніж умови прискорених випробувань.

Стресові випробування лікарського препарату (*stress testing of drug product*, [4])

Випробування, що проводяться для оцінки впливу жорстких умов на лікарський препарат. Такі дослідження включають випробування фотостабільності та спеціальні випробування для певних препаратів (наприклад дозованих інгаляторів, кремів, емульсій, охолоджених водних рідких препаратів).

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)
SDS	—	натрію додецилсульфат
ВЕРХ	—	високоєфективна рідинна хроматографія
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
рДНК	—	рекомбінантна дезоксирибонуклеїнова кислота

СКЛАДАННЯ ПРОГРАМИ ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

1. ВСТУП

На біотехнологічні/біологічні продукти загалом поширюються положення керівництва ICH Topic Q1A(R2) та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004^N. Однак такі продукти мають певні характерні риси, що припускає наявність ретельно розробленої програми досліджень, які підтверджують їх стабільність протягом запланованого терміну зберігання. Для таких продуктів, активними речовинами яких зазвичай є протеїни та/або поліпептиди, збереження молекулярної структури та, відповідно, біологічної активності залежить від взаємодій, обумовлених нековалентними та ковалентними зв'язками. Це визначає їх підвищену чутливість до таких факторів довкілля, як зміни температури, вплив окислення, світла, іонного складу. Для збереження біологічної активності та для запобігання розпаду зазвичай необхідні строго обмежені умови їх зберігання.

У ході розробки виробник має отримати комплекс даних для адекватної характеристики стабільності. Кількісне визначення біологічної активності, за можливості, має бути частиною основних досліджень стабільності. Частиною програми дослідження стабільності мають бути відповідні фізико-хімічні, біохімічні та імунохімічні методи аналізу молекули та кількісного визначення продуктів розпаду, коли чистота та молекулярні характеристики продукту дають змогу застосовувати ці методики.

Заявник повинен надати належним чином обґрунтовані дані про стабільність біотехнологічного/біологічного продукту, при цьому основну увагу слід приділити урахуванню якомога більшої кількості зовнішніх факторів, які можуть впливати на ефективність, чистоту та якість продукту. Первинні дані, що обґрунтовують запропонований термін зберігання активної речовини або лікарського препарату, мають бути отримані у ході довгострокових досліджень стабільності у реальному часі та за реальних умов. Таким чином, очевидно, що критичним елементом при розробці кінцевого продукту є складання належної програми вивчення довгострокової стабільності. Мета цієї настанови – надати рекомендації заявникам щодо типу досліджень стабільності, які слід включати до реєстраційного досьє.

Зрозуміло, що під час експертизи може проводитися постійний перегляд первинних даних щодо стабільності.

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Положення, описані у даній настанові, поширюються на добре охарактеризовані протеїни та поліпептиди, їх похідні і продукти, компонентами яких вони є, та які виділені з тканин, рідин організму, клітинних культур або виготовлені з використанням технології рекомбінантної ДНК (рДНК), тобто на цитокіни (інтерферони, інтерлейкіни, колонієстимулюючі фактори, фактори некрозу пухлини), еритропоетини, активатори плазміногену, фактори плазми крові, гормони росту та фактори росту, інсуліни, моноклональні антитіла та вакцини, що складаються з належно охарактеризованих протеїнів або поліпептидів.

Крім того, після консультації з відповідними регуляторними органами ця настанова може застосовуватися також до інших типів продуктів, таких як традиційні вакцини.

Ця настанова не поширюється на антибіотики, алергійні екстракти, гепарини, вітаміни, цільну кров або клітинні компоненти крові.

3. ТЕРМІНОЛОГІЯ

Основні терміни, що використовуються у цій настанові, зазначені у керівництві ІСН Торіс Q1A(R2) та гармонізованій з ним настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004^N. Однак, оскільки виробники біотехнологічних/біологічних продуктів іноді застосовують традиційну термінологію щодо цієї групи продуктів, до назви основних термінів у дужках наведені також і традиційні терміни. Додатково до загальних термінів у розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови наведено певні терміни, що використовуються при виготовленні біотехнологічних/біологічних продуктів.

4. ВИБІР СЕРІЙ

4.1. Активна речовина (балк-матеріал)

Якщо після виробництва активна речовина зберігається протягом деякого періоду до виготовлення лікарської форми та фінального виробництва, необхідно провести

вивчення стабільності активної речовини принаймні на трьох промислових серіях протягом 6 місяців. Для активних речовин з терміном зберігання менше 6 місяців мінімальну кількість даних щодо стабільності при первинному поданні визначають у кожному конкретному випадку. Дані, отримані у ході дослідження стабільності дослідно-промислових серій активної речовини, виготовленої за зменшеним масштабом ферментації та очищення, можуть бути використані за умови надання зобов'язання включення трьох промислових серій до програми довгострокового вивчення стабільності після реєстрації.

Якість серій активної речовини, включених у програму вивчення стабільності, має бути репрезентативною до якості матеріалу, що використовувався у ході доклінічних та клінічних досліджень, а також якості серій, що будуть вироблятися у промисловому масштабі. Крім того, активну речовину, що виробляється у дослідно-промисловому масштабі, отримують за допомогою того ж технологічного процесу, який моделює промислове виробництво, та зберігають за аналогічних умов. Під час вивчення стабільності активну речовину слід зберігати у контейнерах, які повністю відповідають контейнерам для зберігання, що використовуються у виробництві. Використання контейнерів зменшеного розміру припускається, якщо вони зроблені з того самого матеріалу та застосовують ту саму систему контейнер/закупорювальний засіб, що й призначені для повномасштабного виробництва.

4.2. Проміжні продукти

При виробництві біотехнологічних/біологічних продуктів важливе значення має контроль якості певних проміжних продуктів. Виробник повинен визначити проміжні продукти та встановити внутрішні критичні параметри процесу, які мають гарантувати стабільність отриманого набору проміжних продуктів у межах розробленого процесу. Виробник повинен оцінити пристосованість даних, отриманих для дослідно-промислових серій, до промислового виробництва.

4.3. Лікарський препарат (продукт у кінцевому пакуванні)

Необхідно надати дані щодо стабільності протягом 6 місяців принаймні трьох серій лікарського препарату у кінцевому пакуванні, які є репрезентативними відносно серій, що будуть вироблятися у промисловому масштабі. За можливості, серії лікарського препарату у кінцевому пакуванні, включені до програми

вивчення стабільності, повинні бути отримані з різних серій активної речовини. Для лікарських препаратів з терміном зберігання менше 6 місяців мінімальну кількість даних щодо стабільності при первинному поданні визначають у кожному конкретному випадку. Дата закінчення терміну придатності має ґрунтуватися на реальних даних, отриманих на момент подання реєстраційного досьє. Під час експертизи ці первинні дані можуть оновлюватися актуалізованими даними. Якість лікарського препарату у кінцевому пакуванні, включеного у програму вивчення стабільності, має бути репрезентативною відносно якості матеріалу, що використовувався у ході доклінічних та клінічних випробувань. При поданні реєстраційного досьє можуть бути використані дані, отримані у ході вивчення стабільності дослідно-промислових серій лікарського препарату, за умови надання зобов'язання включення перших трьох промислових серій у програму довгострокового вивчення стабільності після реєстрації. У випадку, коли для встановлення терміну придатності використовувалися дані, отримані для дослідно-промислових серій, та згодом було виявлено, що при вивченні промислових серій лікарського препарату інформація щодо довгострокової стабільності не підтвердилася або вони не репрезентативні відносно до матеріалу, використаного у ході доклінічних або клінічних досліджень, заявник зобов'язаний повідомити про це відповідний регуляторний орган та визначити програму належних заходів для усунення виявлених невідповідностей.

4.4. Відбір зразків

У випадку, коли один й той самий лікарський препарат реалізується серіями, що відрізняються за об'ємом наповнення (1 мл, 2 мл або 10 мл), кількістю одиниць (10 од., 20 од. або 50 од.) або масою (1 мг, 2 мг або 5 мг), зразки, які включені у програму вивчення стабільності, можна відбирати, використовуючи систему побудови матриць та/або брекетингу.

Побудова матриць, що являє собою статистичний дизайн дослідження стабільності, при якому різні частини зразків тестуються у різних точках часу, може застосовуватися тільки за умови надання відповідної документації, яка підтверджує, що стабільність досліджених зразків репрезентативна відносно стабільності усіх зразків. Необхідно визначити відмінності у зразках для одного й того самого лікарського препарату, наприклад, відмінності, пов'язані з різними серіями, різними дозами, різними розмірами системи контейнер/закупорювальний

засіб однакового типу та, можливо, у деяких випадках з різними системами контейнер/закупорювальний засіб. Побудову матриць не слід застосовувати у випадках, коли між зразками встановлено відмінності, що можуть впливати на стабільність, такі як різна сила дії або різні системи контейнер/закупорювальний засіб, що не дає змоги гарантувати їх однакову чутливість до умов зберігання.

При використанні зразків з однаковою силою дії та з однаковою системою контейнер/закупорювальний засіб у складі трьох або більше різних об'ємів наповнення виробник може включити у програму вивчення стабільності тільки зразки в упаковках найменшого та найбільшого розміру (брекетинг). Дизайн протоколу із застосуванням брекети́нгу припускає, що дані, отримані для крайніх точок (екстремумів), поширюється на проміжні розміри упаковки. У певних випадках може бути потрібним представлення даних, що демонструють повну відповідність усіх зразків даним, зібраним у крайніх точках.

5. ПРОФІЛЬ ДАНИХ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ СТАБІЛЬНІСТЬ

У цілому не існує єдиного аналізу або параметру, що підтверджує профіль характеристик стабільності біотехнологічного/біологічного продукту. Отже, кожний виробник має розробити свою програму дослідження стабільності, що гарантує виявлення усіх змін в ідентифікації, чистоті або ступені активності продукту.

На момент подачі реєстраційного досьє у виробників повинні бути у наявності валідовані методи, на підставі яких отримано надані для розгляду результати вивчення стабільності. Необхідність включення тих чи інших тестів буде залежати від конкретного продукту. Нижче наведено найбільш типові параметри, характеристики яких мають бути задокументовані для належної демонстрації стабільності продукту, проте вони не є повними.

5.1. Протокол

У реєстраційному досьє має бути представлений докладний протокол вивчення стабільності як активної речовини, так і лікарського препарату для підтвердження запропонованих умов зберігання та термінів придатності. Протокол повинен містити всю необхідну інформацію, що підтверджує стабільність продукту в межах запропонованого терміну придатності, включаючи, наприклад, специфікації

та дані щодо періодичності випробувань. Необхідно застосовувати статистичні методи обробки даних, які описані у керівництві ICH Topic Q1A(R2) та гармонізований з ним настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004^N.

5.2. Ступінь активності

Коли заплановане застосування продукту напряму пов'язане з певною біологічною активністю, яку можна визначити та виміряти, визначення ступеня активності має бути частиною досліджень стабільності. Ступінь активності є специфічною здатністю продукту досягати очікуваного від нього ефекту, вона базується на вимірюванні деяких властивостей продукту та визначається прийнятним кількісним методом. Як правило, значення ступеню активності біотехнологічних/біологічних продуктів, отримані у різних лабораторіях, можна співставляти тільки за умов використання відповідного стандартного матеріалу. З цією метою у кількісному аналізі використовують стандартний матеріал, відкалібрований безпосередньо або опосередковано відносно відповідного національного або міжнародного стандартного матеріалу.

Вивчення ступеня активності слід проводити з відповідною періодичністю, встановленою у протоколі дослідження стабільності, отримані результати слід виражати в одиницях біологічної активності відносно національних або міжнародних стандартів. За умови їх відсутності можливе представлення результатів, виражених у власних одиницях, охарактеризованих відносно стандартного матеріалу.

У деяких біотехнологічних/біологічних продуктів ступінь активності залежить від кон'югації активної речовини з носієм або зв'язку з ад'ювантом. Вивільнення активної речовини з використаного у кон'югаті носія або ад'юванту слід дослідити у реальному часі/при реальній температурі (враховуючи умови, що спостерігаються при транспортуванні). Оцінку стабільності таких засобів може бути важко здійснити, оскільки у деяких випадках тестування *in vitro* біологічної активності та фізико-хімічних властивостей не завжди можливе, отримані результати найчастіше неточні. Для подолання недоліків *in vitro* тестування потрібно розглянути відповідні підходи (наприклад тестування продукту перед кон'югацією/зв'язуванням, оцінка вивільнення активної речовини, використання *in vivo* аналізу) або застосування відповідних сурогатних тестів.

5.3. Чистота та молекулярна характеристика

Під час дослідження стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів поняття «чистота» є достатньо умовним. Через ефекти глікозилювання, дезамідування або інші гетерогенності визначити абсолютну чистоту таких продуктів надзвичайно важко. Тому чистоту біотехнологічного/біологічного продукту слід, як правило, визначати за допомогою більш ніж одного методу з урахуванням того, що отримані результати значною мірою будуть залежати від застосованого методу аналізу. З метою оцінки стабільності тести на чистоту повинні бути направлені на визначення продуктів розпаду.

Ступінь чистоти, а також індивідуальну та загальну кількість продуктів розпаду біотехнологічного/біологічного продукту слід, за можливості, завжди реєструвати та документувати. Межі прийнятної кількості продуктів розпаду визначають на підставі аналітичних профілів серій активної речовини та лікарського препарату, що використовувалися у ході доклінічних та клінічних досліджень.

Необхідно застосовувати прийнятні фізико-хімічні, біохімічні та імунохімічні методи аналізу, що дають можливість детально охарактеризувати активні речовини та/або лікарські препарати (наприклад їх молекулярний розмір, заряд, гідрофобність) та точно виявити зміни, пов'язані з розпадом, зумовлені дезамідуванням, окисленням, сульфоокисленням, агрегацією або фрагментацією в процесі зберігання. Прикладами таких методів можуть бути електрофорез (в SDS-поліакриламідному гелі, імуноелектрофорез, імуноблотинг, ізоелектрофокусування), ВЕРХ (наприклад зворотно-фазна, гель-фільтраційна, іонообмінна, афінна хроматографія) та пептидне картування.

Коли під час проведення довгострокового, прискореного та/або стресового дослідження стабільності виявляються значні якісні або кількісні зміни, що свідчать про утворення продуктів розпаду, слід надати оцінку пов'язаних з цим потенційних ризиків, а також визначити необхідність характеристики та кількісного визначення продуктів розпаду у ході програми довгострокового дослідження стабільності. Прийнятні межі повинні бути запропоновані та обґрунтовані з урахуванням рівнів вмісту, що спостерігалися у матеріалі для доклінічних та клінічних досліджень.

Для речовин, які не можна охарактеризувати, або продуктів, для яких чистоту не можна визначити за допомогою рутинних аналітичних методів, заявник повинен запропонувати та обґрунтувати альтернативні методи аналізу.

5.4. Інші характеристики продукту

Хоча нижчезазначені характеристики не є специфічними для біотехнологічних/біологічних продуктів, проте щодо лікарського препарату в його кінцевому пакуванні вони підлягають контролю та мають бути включені до підсумкових даних з досліджень стабільності:

- зовнішній вигляд продукту (колір та ступінь каламутності для розчинів/суспензій; колір, текстура та час розчинення для порошків), видимі частки у розчинах або після розведення порошків або ліофілізатів, рН та вміст вологи у порошках та ліофілізованих продуктах.

Випробування на стерильність або альтернативні методи (наприклад визначення цілісності системи контейнер/закупорювальний засіб) необхідно проводити принаймні, на початку та наприкінці запропонованого терміну придатності.

Добавки (наприклад стабілізатори, консерванти) або допоміжні речовини можуть розпадатися протягом терміну придатності лікарського препарату. Якщо у ході попереднього дослідження стабільності отримано дані, що реактогенність або розпад таких матеріалів негативно впливають на якість лікарського препарату, такі продукти слід контролювати у ході програми дослідження стабільності.

Система контейнер/закупорювальний засіб суттєво впливає на якість продукту та підлягає ретельному моніторингу (див. нижче).

6. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

6.1. Температура

Оскільки для більшості готових біотехнологічних/біологічних продуктів потрібно чітко встановлювати температуру зберігання, умови для вивчення стабільності в режимі реального часу/реальної температури можуть обмежуватися запропонованою температурою зберігання.

6.2. Вологість

Біотехнологічні/біологічні продукти, як правило, знаходяться в обігу у контейнерах, що захищають їх від вологи. Відповідно, якщо можна продемонструвати, що запропоновані контейнери (та умови зберігання) забезпечують достатній захист від високої або низької вологості, тести на стабільність при різних проміжних значеннях відносної вологості зазвичай можна не враховувати. Якщо контейнери, що захищають від вологи, не застосовуються, необхідно надати відповідні дані щодо стабільності.

6.3. Прискорені та стресові випробування

Як відмічалось раніше, встановлення дати закінчення терміну придатності має ґрунтуватися на даних, отриманих у реальному часі/при реальній температурі. Однак настійно рекомендується проводити дослідження стабільності активної речовини та лікарського препарату у ході прискорених та стресових досліджень. Прискорені дослідження можуть бути корисні для отримання допоміжних даних для встановлення дати закінчення терміну придатності, інформації про стабільність для подальшої розробки продукту (наприклад попередньої оцінки запропонованих змін у технологічному процесі, таких як спосіб отримання, масштабування виробництва), проведення валідації аналітичних методик для програми вивчення стабільності, встановлення профілю розпаду активної речовини або лікарського препарату.

Стресові дослідження дають змогу визначити, чи відбуваються значні зміни у продукті, якщо він випадково потрапив під вплив екстремальних умов зберігання (наприклад, при транспортуванні), обґрунтувати, які тести можуть бути високоспецифічними для доведення стабільності продукту. Такі дослідження можуть допомогти виявити характер розпаду продукту, тож моніторинг цих досліджень слід проводити в запропонованих умовах зберігання. Умови прискореного та стресового дослідження стабільності можуть бути неприйнятними для біотехнологічних/біологічних продуктів, тому заявник повинен встановлювати їх в індивідуальному порядку.

6.4. Світло

Щодо необхідності надання даних з фотостабільності заявнику слід в індивідуальному порядку проконсультуватися з уповноваженим регуляторним органом.

6.5. Система контейнер/закупорювальний засіб

Зміни у якості продукту можливі внаслідок взаємодій між ним та системою контейнер/закупорювальний засіб. У випадках, коли у рідких продуктах такі взаємодії не можуть бути виключені (крім запаяних ампул), у дослідження стабільності необхідно включати зразки, що зберігаються як у переверненому або горизонтальному положенні (тобто у контакті з закупорювальним засобом), так і у вертикальному положенні, для оцінки впливу закупорювального засобу на якість продукту. Дані слід надавати для всіх видів системи контейнер/закупорювальний засіб, які призначені для продажу.

Для багатодозових контейнерів додатково до стандартних даних, що надаються для однодозового контейнера, заявник повинен продемонструвати, що закупорювальний засіб багатодозових контейнерів при повторному відкритті та закритті забезпечує збереження ступеня активності, чистоти та якості продукту протягом максимального періоду застосування відповідно до інструкції для медичного застосування та відомостей, вказаних на контейнерах, пачках. Відповідне маркування потрібно наносити згідно з національними/регіональними вимогами.

6.6. Стабільність ліофілізованих продуктів після розведення

Стабільність ліофілізованих продуктів після розведення слід встановлювати для відповідних умов зберігання та максимального терміну придатності, що зазначаються на контейнерах, пачках та/або в інструкціях для медичного застосування. Відповідне маркування має наноситися згідно з національним/регіональним вимогами.

7. ПЕРІОДИЧНІСТЬ ТЕСТУВАННЯ

Терміни придатності біотехнологічних/біологічних продуктів можуть варіювати від днів до декількох років. Через це важко дати єдині рекомендації щодо

тривалості дослідження з вивчення стабільності та періодичності цих випробувань, які будуть прийнятні для всіх типів біотехнологічних/біологічних продуктів. Однак, тільки за незначною кількістю винятків, термін придатності для існуючих та потенційних біотехнологічних/біологічних продуктів буде знаходитися у діапазоні від 0,5 до 5 років, та нижченаведені рекомендації подано з огляду на ці дані. При цьому враховується той факт, що розпад біотехнологічних/біологічних продуктів може не визначатися одними й тими ж факторами у різні періоди довгострокового зберігання.

При запропонованому терміні придатності до одного року включно дослідження стабільності у реальному часі слід проводити щомісячно протягом перших 3 місяців та з інтервалом у 3 місяці в подальшому.

При запропонованому терміні придатності більше одного року дослідження стабільності слід проводити кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 6 місяців протягом другого року та у подальшому щорічно.

Вказані вище інтервали випробувань прийнятні для передреєстраційного етапу, скорочене тестування може бути більш прийнятними для післяреєстраційного етапу, коли дані, які підтверджують стабільність, вже накопичені. У разі наявності даних, які підтверджують стабільність біотехнологічних/біологічних продуктів, заявник може надати протокол, у якому упущено специфічні інтервали тестування (наприклад тестування через 9 місяців) для післяреєстраційних довгострокових випробувань.

8. СПЕЦИФІКАЦІЇ

Хоча біотехнологічні/біологічні продукти можуть зазнавати значних втрат активності, фізико-хімічних змін або розпаду в процесі зберігання, міжнародні та національні регуляторні документи надають мало рекомендацій щодо чітких специфікацій при випуску та на момент закінчення терміну придатності. Для окремих типів або груп біотехнологічних/біологічних продуктів не розроблені рекомендації щодо максимально прийнятних втрат активності, меж фізико-хімічних змін або розпаду протягом запропонованого терміну придатності. Це слід розглядати в кожному індивідуальному випадку. Кожен продукт повинен відповідати специфікації в межах встановлених критеріїв безпеки, чистоти та ефективності протягом запропонованого терміну придатності. Ці специфікації та

межі слід встановлювати на підставі всієї наявної інформації із застосуванням відповідних статистичних методів. Застосування різних специфікацій для випуску та закінчення терміну придатності необхідно підтверджувати достатніми даними, які свідчать, що не відбувається ніякого негативного впливу на клінічні характеристики продукту, як зазначено у керівництві ІСН Топіс Q1A(R2) та гармонізованій з ним настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004^N.

9. МАРКУВАННЯ

Для більшості біотехнологічних/біологічних активних речовин та лікарських препаратів рекомендується чітко визначити температурні показники зберігання. Слід сформулювати особливі рекомендації для умов зберігання активних речовин та лікарських препаратів, які не можна заморожувати. Ці умови та, за необхідності, рекомендації щодо захисту від світла та/або вологи потрібно зазначити на контейнерах, пачках та/або в інструкціях для застосування. Відповідне маркування необхідно наносити згідно з національними/регіональними вимогами.

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. CPMP/ICH/138/95 (ICH Topic Q5C) «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів).
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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).

Ключові слова: випробування стабільності, біологічні/біотехнологічні продукти, активна речовина, лікарський препарат, термін зберігання, умови зберігання