



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013

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); **О. Нагорна**, канд. мед. наук; **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:

ЕМЕА/СНМР/ВWР/328/99 «Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products (Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals)» (Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів (Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки))

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	4
Позначки та скорочення	5
Рекомендації з фармацевтичної розробки	6
1. Вступ	6
2. Загальні положення	6
3. Спеціальні положення	7
3.1. Характеристика	7
3.2. Виробничий процес	7
3.3. Надлишки	8
3.4. Сумісність	8
3.5. Стабільність активних речовин	9
3.6. Стабільність створеного продукту	10
Національний додаток «Бібліографія»	11

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Фармацевтична розробка – це комплексні експериментальні дослідження, направлені на наукове обґрунтування складу лікарського препарату у даній лікарській формі, виробничого процесу та його контролю, вибору пакувальних матеріалів, а також на вивчення фізико-хімічних, біологічних та мікробіологічних властивостей; такі дослідження слід проводити протягом життєвого циклу продукту з метою створення якісного лікарського препарату, його реєстрації та забезпечення якості при серійному виробництві.

При фармацевтичній розробці закладається якість, ефективність та безпека лікарського препарату. За результатами досліджень на етапі розробки обирають склад, упаковку та умови зберігання лікарського препарату, встановлюють на нього специфікації, обґрунтовують виробничий процес тощо. Виробляти лікарські засоби необхідно відповідно до належних правил організації виробництва та контролю якості; належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice – GMP) [2, 3] є частиною системи забезпечення якості. Система забезпечення якості має гарантувати, у першу чергу, те, що лікарські препарати розроблені та досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики [2, 3]. Тобто, правильна розробка є найважливішою умовою для забезпечення якості лікарських препаратів при їхньому виробництві. Якщо на етапі розробки не отримані всебічні наукові експериментальні дані з урахуванням потенційних ризиків для якості та не проведена їх оцінка, то наукове підґрунтя для забезпечення якості відсутнє, і при серійному виробництві будуть виникати проблеми.

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби передбачено у структурі реєстраційного досьє надання даних щодо фармацевтичної розробки [1]. Це стосується також біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів.

В Європейському Союзі (ЄС) на додаток до загального керівництва з фармацевтичної розробки CPMP/QWP/155/96 «Note for Guidance on Development Pharmaceuticals» введено спеціальне керівництво EMEA/CHMP/BWP/328/99 «Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products (Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals)» [4], у якому зазначені певні відмінності фармацевтичної розробки біотехнологічних/біологічних продуктів.

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

EMA/CHMP/BWP/328/99 «Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products (Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals)» (Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів (Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки)) [4].

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

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

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» [6], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [7];
- додатково введені такі структурні елементи настанови як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [6] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [8]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- основні положення викладено у розділі «Рекомендації з фармацевтичної розробки», при цьому кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у керівництві EMA/CHMP/BWP/328/99 [4];
- розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі термінів, зазначених у керівництві ICH Q6B [5]. 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, посилання на які наведено у даній настанові;
- у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;
- у цій настанові слова «листок-вкладиш» («leaflet») замінено на «інструкція для медичного застосування»;
- додатково до посилань на керівництва ЄС та ІСН зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовна як методичні вказівки для планування та проведення досліджень з фармацевтичної розробки біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва в 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 виконання положень, визначених фармацевтичним законодавством України. 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 в Україні, а також допоможе у плануванні та проведенні досліджень з фармацевтичної розробки. 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. 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) [9]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Фармацевтическая разработка биотехнологических и биологических продуктов

MEDICINAL PRODUCTS

Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products

Чинна від 2013-07-08

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо фармацевтичної розробки біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовна до біотехнологічних/біологічних лікарських препаратів та їх активних речовин, 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 з фармацевтичної розробки біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також виробництво, його аудит та інспектування.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням заявок на реєстрацію та/або виробництвом біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, 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) біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, аудит та інспектування виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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

CPMP/QWP/155/96 «Note for Guidance on Development Pharmaceuticals» (Керівні вказівки з фармацевтичної розробки).

ICH Q8 (R2) «Pharmaceutical Development» (Фармацевтична розробка).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8).

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).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведені терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [5] (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)*)

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*)

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

Допоміжна речовина (*excipient*)

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

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

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

Ступінь активності (*potency*)

Міра визначення біологічної активності з використанням придатного 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*)

(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
GMP	—	Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
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)
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Мета фармацевтичної розробки – створити продукт відповідної якості та обґрунтувати процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію з заданими функціональними характеристиками. Відповідно до керівництва ІСН Q8 та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011, якість не можна повністю перевірити у лікарських препаратах; якість необхідно закласти при розробці та забезпечити при виробництві. Фармацевтична розробка передуює серійному виробництву з дотриманням правил GMP та необхідна для функціонування фармацевтичної системи якості. Дослідження з фармацевтичної розробки необхідно продовжувати і після реєстрації лікарського препарату^N.

1. ВСТУП

Керівництво CPMP/QWP/155/96 та гармонізована з ним настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004^N розроблені, в першу чергу, для лікарських засобів, що містять діючі речовини хімічного походження, проте їх положення загалом можуть бути застосовані також до біотехнологічних/біологічних продуктів.

2. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Існують значні фізико-хімічні відмінності між біотехнологічними/біологічними продуктами та хімічними лікарськими засобами, наприклад, лабільність та складність, що властиві біологічним та біотехнологічним продуктам. Такі відмінності вимагають проведення спеціальної фармацевтичної та біофармацевтичної оцінки під час програми дослідження та розробки.

Таким чином, положення цієї настанови спрямовані на дослідження з вибору оптимальної композиції або попередньої композиції, які слід враховувати при розробці підходящої лікарської форми для активної речовини, отриманої біотехнологічним або біологічним шляхом. Метою цих досліджень є розробка стабільної композиції, яка повинна гарантувати збереження цілісності активної речовини як біологічно, так і хімічно для: i) передбачуваного медичного застосування; ii) у процесі виробництва та iii) протягом встановленого терміну

придатності. Це встановлюється за допомогою відповідних аналізів з визначення стабільності. Крім того, необхідно ретельно оцінити параметри процесу, які можуть впливати на стійкість продукту при масштабуванні виробництва.

При фармацевтичній розробці біологічних/біотехнологічних продуктів у будь-якому дослідженні композиції та попередньої композиції необхідно враховувати три важливі взаємопов'язані складові, а саме аспекти стабільності, сумісності та біологічної активності. Цією настановою потрібно користуватися разом з керівництвами CPMP/QWP/155/96 та ICH Q8 та гармонізованими з ними настановами СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004, СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011^N.

3. СПЕЦІАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

3.1. Характеристика

За допомогою сучасних фізико-хімічних та біофізичних методів, що враховують природу та властивості активних речовин, допоміжних речовин, створених продуктів, має виконуватися детальна характеристика, у тому числі щодо молекулярного розміру, заряду та поверхневих властивостей. Ці дослідження призначені описати структурні елементи, що відповідають за біологічну активність, такі як активні ділянки, рецептори та лігандзв'язуючі ділянки, а також характеристики, відповідальні за передачу сигналу. Вони також можуть визначати відповідні параметри, які потенційно можуть впливати на *in vivo* розподіл продукту після введення, у тому числі на сайт-специфічну доставку.

Також необхідно оцінити будь-яку фізико-хімічну взаємодію між активною речовиною та допоміжними речовинами. Для вірусних та бактеріальних вакцин фізико-хімічних або біофізичних характеристик може бути недостатньо, тому потрібно встановити біологічні характеристики, наприклад, визначення імуногенності, коли це доречно.

3.2. Виробничий процес

Біотехнологічні/біологічні продукти відрізняються від хімічно синтезованих лікарських засобів щодо виробничого процесу та його впливу на їх якість та безпеку. Якість біотехнологічних/біологічних продуктів визначається вибраною технологією та процесом виробництва. Незначні зміни у виробничому процесі

можуть мати значний вплив на якість лікарського препарату, тому розробка виробничого процесу має першочергове значення для біологічних продуктів, таких як вакцини, біотехнологічні продукти або похідні крові, або терапевтичні олігонуклеотиди, такі як ДНК-вакцини та продукти генної терапії. Параметри виробничого процесу, які можуть впливати на якість та стабільність активної речовини у створеному препараті, як визначалось раніше, наприклад, рН, нагрівання, фрагментування, необхідно уважно вивчити у рамках стратегії розробки для забезпечення постійності процесу. Якщо надлишок необхідний для гарантії введення пацієнту достатньої кількості активної речовини, наприклад, у попередньо заповненому шприці, потрібно надати належне обґрунтування з відповідними підтверджувальними доказами.

Біологічні продукти зазвичай неможливо стерилізувати у кінцевому пакуванні в автоклаві через їх особливі фізико-хімічні властивості. У більшості випадків такі продукти стерилізуються методом мембранної фільтрації перед заповненням контейнера. За таких обставин достатнім вважається виробництво продукту за визначених добре контрольованих асептичних умов.

3.3. Надлишки

З огляду на стабільність певних біотехнологічних/біологічних продуктів надлишки можуть бути включені до їх складу, наприклад, до складу вакцин, для гарантії того, що необхідна біологічна активність або ступінь активності зберігаються протягом усього терміну придатності за зазначених умов зберігання. При використанні надлишків під час виробництва біотехнологічного/біологічного продукту, необхідно також враховувати варіабельність біоаналізу, який застосовується для визначення ступеня активності, особливо якщо для такого визначення застосовують біоаналіз *in vivo*.

3.4. Сумісність

Існує значна вірогідність того, що у композиції протеїни можуть вступати у хімічні взаємодії з допоміжними речовинами, які присутні у цільовому продукті, у результаті чого, наприклад, утворюються адукти, які можуть бути потенційно імуногенними.

У будь-якій програмі розробки біотехнологічних/біологічних продуктів повинні досліджуватися усі можливі взаємодії між первиною упаковкою і самим продуктом з метою мінімізації будь-якого зниження ступеня активності або

біологічної активності готового продукту, що може статися у результаті сорбції контейнером під час зберігання. Оскільки протеїни є амфіфільними поліелектролітами, вони виявляють певний ступінь поверхневої активності. Таким чином, адсорбційна денатурація може відбуватися шляхом: i) дифузії нативних протеїнових молекул до поверхні розподілу та їх подальшої абсорбції, ii) розгортання поліпептидного ланцюга на поверхні розподілу та iii) агрегації денатурованого протеїну з поверхні у коагулят.

Коли біотехнологічний/біологічний продукт створено у вигляді порошку для ін'єкцій у двокамерних картриджах для відновлення, наприклад, гормон росту, спеціальну увагу необхідно приділити гарантії правильного відновлення порошку або його гомогенного ресуспендування та однорідності дозування у випадку суспензії. Це повинно бути основою рекомендацій для застосування у відповідних розділах інструкції для медичного застосування та короткої характеристики лікарського препарату.

Для біотехнологічних/біологічних продуктів, що містять більше ніж одну активну речовину, наприклад, комбінації вакцин для підшкірного, внутрішньом'язового, перорального застосування, слід оцінити сумісність активних речовин одна з одною. Існують приклади як для живих послаблених вакцин, таких як проти кору, паротиту та краснухи, так і для інактивованих вакцин, наприклад, дифтерійно-правцево-кашлюкова та вакцина проти гемофільної інфекції типу b, коли при комбінації компонентів змінилася антигенність окремих складових. Необхідно детально вивчити клінічне значення будь-яких отриманих несприятливих результатів та ретельно розглянути роль ад'ювантів у спричиненні відповідної імуногенної реакції.

3.5. Стабільність активних речовин

Під час будь-яких досліджень попередньої композиції важливо встановити стабільність активної речовини. Для збереження біологічних функцій протеїнів їх молекули зазвичай повинні прийняти правильну форму, яка забезпечить їх біологічну активність щодо цільового рецептора(-ів). Протеїнам зазвичай притаманний більш ніж один механізм розпаду, чи то фізичний чи хімічний, через їх багаторівневу структуру. Таким чином, шляхи розпаду, включаючи їх механізми та кінетику, за необхідності, потрібно визначати із застосуванням відповідного набору фізико-хімічних або біохімічних методів.

Для продуктів на основі ДНК стабільність активної речовини необхідно вивчити щодо кінетики її розпаду стосовно, наприклад, депуринізації та β -елімінації.

Отримані результати можуть бути корисними для визначення того, як склад та умови виробництва і зберігання біотехнологічного/біологічного продукту, у тому числі пов'язані зі зміною температури, рН, солі, тиску та фрагментування, вплинуть на цілісність молекули таким чином, що розпад може бути зведений до мінімуму.

3.6. Стабільність створеного продукту

Типові випробування на стабільність проводяться відповідно до положень керівництва ІСН Q5С та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ^N.

Через лабільність, притаманну певним біологічним/біотехнологічним продуктам, до складу композиції або кінцевого продукту зазвичай входить відповідна кількість або кількості необхідних допоміжних речовин, що підтверджено експериментальними даними. Це робиться з метою надання активній речовині більшої стабільності, наприклад, щодо її первинної або третинної структури, кожна з яких може мати прямий вплив на біологічну активність кінцевого продукту, наприклад, у випадку факторів згортання. Такі зміни можуть виникнути у процесі виробництва та/або під час зберігання.

Потрібно дослідити стабільність композиції продукту або активної речовини за різних умов виробництва, наприклад, при ліофілізації, з метою її оптимізації щодо кількостей, наприклад, ліопротекторів, необхідних для збереження цілісності активної речовини.

Допоміжні речовини та/або реагенти, які використовуються у виробництві або композиції активної речовини або лікарського препарату, можуть бути людського або тваринного походження. Бажано, щоб у процесі фармацевтичної розробки лабільних біологічних продуктів, таких як живі послаблені вакцини, були розроблені та оцінені альтернативи матеріалам людського або тваринного походження для використання у виробництві та композиції. Необхідно дослідити заміну альбуміну як допоміжної речовини, де це можливо.

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. – 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).
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
4. EMEA/CHMP/BWP/328/99 «Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products (Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals)» (Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів (Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки)).
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. 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.
7. 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.

8. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів/О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
9. 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: активна речовина, лікарський препарат, допоміжна речовина, фармацевтична розробка, композиція, цільовий продукт.