

УДК 615.21

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.16>

СУЧАСНІ ДЕФІНІЦІЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Вельчинська Олена Василівна,
докторка фармацевтичних наук,
професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
ORCID: 0000-0001-7023-8493

Ніженковська Ірина Володимирівна,
докторка медичних наук, професорка,
завідувачка кафедрою хімії ліків та лікарської токсикології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
ORCID: 0000-0001-5065-3147

Лікарський засіб повинен завжди задовольняти потреби пацієнтів під час діагностики, лікування або профілактики захворювань. Тому якість лікарського засобу (сукупність його властивостей) є найважливішою характеристикою та має відповідати вимогам, встановленим законодавством України, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та сукупності належних практик GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Введення в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій стандартизації лікарських засобів (СтЛЗ), структури й основних принципів стандартизації у фармацевтичній галузі відповідно до вимог міжнародних стандартів якості лікарських засобів та Закону України «Про стандартизацію», принципів створення та вимог до документації на лікарські засоби з метою одержання конкурентоспроможних якісних лікарських засобів є необхідними. Стандартизація фармацевтичної продукції створює ефективний механізм контролю й управління якістю фармацевтичної продукції. Тому впровадження в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій стандартизації лікарських засобів (СтЛЗ), у тому числі під час вивчення навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» майбутніми фармацевтами, є надзвичайно актуальним у сучасному освітньому середовищі. Нами розглянуто сучасні дефініції СтЛЗ, розкрито та проаналізовано особливості викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» для здобувачів вищої освіти вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю України, акцентовано увагу на важливості розуміння основних сучасних дефініцій СтЛЗ з метою успішної реалізації професійних компетентностей майбутніх фармацевтів. Після засвоєння основних сучасних дефініцій СтЛЗ спостерігається якісне зростання теоретичного рівня та професійних компетентностей майбутніх фармацевтів, підвищується їх здатність орієнтуватися в сучасних підходах до вдосконалених стандартизованих методів фармацевтичного аналізу та конкурентоспроможність на фармацевтичному ринку праці.

Ключові слова: дефініції, стандартизація лікарських засобів, якість, біосиміляр.

Olena Welchinska, Iryna Nizhenkovska. Modern definitions of drug standardization

The drug should always meet the needs of patients during diagnosis, treatment or prevention of diseases. Therefore, the quality of the medicinal product (the totality of its properties) is the most important characteristic and must meet the requirements established by the legislation of Ukraine, the World Health Organization (WHO) and the set of good practices GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Introduction to the terminology and assimilation of modern definitions of the standardization of medicinal products (StMP), the structure and basic principles of standardization in the pharmaceutical industry in accordance with the requirements of international quality standards of drugs and the Law of Ukraine "On Standardization", the principles of creation and requirements for documentation for medicinal products for the purpose of obtaining competitive quality medicines are necessary. Standardization of pharmaceutical products creates an effective mechanism for controlling and managing the quality of pharmaceutical products. Therefore, the introduction into the terminology and assimilation of modern definitions of StMP, including, during the study of the educational discipline "Standardization of medicinal products" by future pharmacists, is extremely relevant in the modern educational environment. We considered the modern definitions of StMP, revealed and analyzed the peculiarities of teaching the educational discipline "Standardization of medicinal products" for students of higher education of higher educational institutions of the pharmaceutical profile of Ukraine, focused attention on the importance of understanding the main modern definitions of StMP in order to successfully implement the professional competencies of future pharmacists. After mastering the main modern definitions of StMP, there is a qualitative increase in the theoretical level and professional competencies of future pharmacists, their ability to navigate in modern approaches to improved standardized methods of pharmaceutical analysis and competitiveness in the pharmaceutical labor market increases.

Key words: definitions, standardization of medical products, quality, biosimilar.

Вступ. Закон України «Про стандартизацію» встановлює правові й організаційні засади стандартизації в Україні і спрямований на забезпечення формування, реалізації державної політики у відповідних сферах, у тому числі у фармації [1]. Лікарський засіб повинен завжди задовольняти потреби пацієнтів під час діагностики, лікування або профілактики захворювань. Тому якість лікарського засобу (сукупність його властивостей) є найважливішою характеристикою та має відповідати вимогам, встановленим законодавством України, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та сукупності належних практик GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Галузеві стандарти належних практик сформовано на основі стандартів якості ISO. Гармонізація належних практик у різних країнах здійснюється Міжнародною конференцією зі стандартизації вимог у фармацевтиці (ICH).

Важливим актом є оптимальне використання лікарських засобів відповідно до стандартів лікування або формулярної системи. Якість лікарських засобів – це не тільки сукупність характеристик фармацевтичної продукції, але й відповідність вимогам специфікацій, які встановлюють норми і методи випробувань. Якість лікарського засобу повинна гарантуватися на всіх етапах його «життя»: синтез і фармацевтична розробка, доклінічні і клінічні дослідження, виробництво, реалізація – та регулюється відповідними настановами, нормативними документами Європейського агентства з лікарських засобів [2–5].

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» лікарські засоби мають бути високоефективними, безпечними та якісними. *Якість ліків* – це сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів (пацієнтів) відповідно до свого призначення (бути ефективними засобами для попередження та/або лікування захворювань) і відповідають вимогам, що встановлені законодавством (не спричиняють виникнення небезпечних для життя та шкідливих для здоров'я людини побічних реакцій, відповідають показникам специфікації якості, що визначені виробником ліків) [6].

Державна фармакопея України (ДФУ) встановлює сучасні стандарти якості лікарських речовин і лікарських засобів, методи аналізу та методи досліджень. МОЗ України розроблено документацію згідно з керівництвами GMP, GDP, GCP [7], які гармонізовані з відповідними європейськими документами. Вимоги ДФУ, яка є правовим актом і має законодавчий характер,

є обов'язковими для всіх фармацевтичних підприємств і установ України.

Стандартизація фармацевтичної продукції створює ефективний механізм контролю й управління якістю фармацевтичної продукції. Тому впровадження в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій стандартизації лікарських засобів (СтЛЗ), у тому числі під час вивчення навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» майбутніми фармацевтами, є надзвичайно актуальним у сучасному освітньому середовищі. Розуміння дефініцій стандартизації лікарських засобів сприяє не тільки підвищенню компетентності фармацевтів у вирішенні фахових завдань, але й підвищенню їх обізнаності в сучасних аспектах фармацевтичної діяльності та конкурентоспроможності українських фармацевтів.

Розробка екстенсивних лікарських засобів – розширення лінії фармацевтичних продуктів (відрізняються від тих продуктів, що зареєстровані й дозволені до реалізації, лікарською формою або силою дії) дає змогу вдосконалювати викладання фармацевтичних дисциплін, наприклад навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів», шляхом імплементації сучасних дефініцій у навчальний матеріал, що є актуальним для сучасного освітнього процесу.

Створення нового законодавства України (Закони України «Про стандартизацію», «Про підтвердження відповідності», «Про акредитацію органів з оцінки відповідності») та комплексу основоположних стандартів національної стандартизації, оцінювання відповідності стало результатом розвитку стратегії інтеграції України до Європейського Союзу (ЄС), вступу до Світової організації торгівлі (СОТ). Стандартизація у сфері лікарських засобів набуває особливого значення. Відповідно до статті 2 Закону України «Про стандартизацію» його дія не поширюється на фармацевтичну продукцію. Закон України «Про лікарські засоби» також не регламентує вимоги до системи стандартизації фармацевтичної продукції. Тому створено комплекс основоположних стандартів системи стандартизації фармацевтичної продукції, який передбачає організаційно-методичні стандарти системи стандартизації фармацевтичної продукції; впровадження міжнародних і європейських стандартів у фармацевтичному секторі; правила розробки, приймання, перегляд і скасування стандартів МОЗ України із врахуванням особливостей стандартизації у фармацевтичному секторі.

Стандарт МОЗ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» є першим у комплексі основоположних стандартів МОЗ України для системи стандартизації фармацевтичної продукції, у якому встановлено вимоги до системи стандартизації фармацевтичної продукції та правила її функціонування й роз'яснено основні дефініції СтЛЗ [8]. Згідно із цим документом стандартизація – це діяльність, що полягає у встановленні положень для загального та багаторазового користування стосовно розв'язання наявних чи можливих проблем і спрямована на досягнення оптимального ступеня впорядкованості за цих умов.

Закон України «Про стандартизацію» визначає поняття «стандартизація» як діяльність, що полягає у встановленні положень для загального та неодноразового використання щодо наявних чи потенційних завдань і спрямована на досягнення оптимального ступеня впорядкованості в певній сфері [1]. Якість лікарського засобу – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством (Закон України «Про лікарські засоби») [6]. ВООЗ трактує якість лікарських засобів як сукупність їх ефективності й безпечності, які є основними елементами регулювання якості [9].

Крім указаних основоположних дефініцій СтЛЗ, які широко використовують у спеціалізованій літературі зі стандартизації лікарських засобів, активно впроваджуються нові сучасні дефініції, оскільки розвиток науки є безперервним. Тому актуальним завданням під час викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» є постійне оновлення робочої програми та методичного забезпечення із внесенням сучасних дефініцій для забезпечення якості освіти / роботи та вдосконалення компетентності сучасних фармацевтів.

Через російську воєнну агресію 2022 року в Україні дещо уповільнилися процеси розвитку гармонізації законодавчої діяльності й наукових розробок у сфері стандартизації лікарських засобів із поважних причин. Однак напрацьовані матеріали та результати наукових досліджень відкривають шлях до вдосконалення освітнього процесу й ознайомлення із сучасними дефініціями СтЛЗ, до яких надає доступ Європейський Союз за допомогою новостворених, рекомендованих і доступних в інтернет-ресурсах документах.

Мета та завдання. Метою роботи є висвітлення актуальності введення в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій СтЛЗ, структури і основних принципів стандартизації у фармацевтичній галузі відповідно до вимог міжнародних стандартів якості лікарських засобів та Закону України «Про стандартизацію», принципів створення та вимог до документації на лікарські засоби з метою підвищення їх якості. Мета начальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» – формування в майбутніх фармацевтів систематизованих засад наукових знань зі стандартизації лікарських засобів. Основні завдання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» – ознайомлення зі станом і перспективами прогресу в галузі стандартизації лікарських засобів і найскладнішими питаннями її системи в Україні; вивчення міжнародних принципів стандартизації фармацевтичної продукції; осмислення ролі ДФУ, аналітично-нормативної документації (АНД) на фармацевтичну продукцію; засвоєння матеріалу щодо структури й основних принципів стандартизації у фармацевтичній галузі відповідно до вимог належних практик GMP, GLP, GCP; розуміння підходів до обґрунтованого використання стандартизованих методів якісного та кількісного аналізу субстанцій та лікарських засобів; забезпечення якості освіти для подальшого застосування отриманих знань у професійній діяльності.

Методи дослідження. Аналітичний, систематичний і логічний методи.

Результати дослідження. Стандартизація лікарських засобів означає підтвердження їх ідентичності й визначення їх якості та чистоти. Якість лікарських засобів – це сукупність усіх факторів, які прямо чи опосередковано впливають на безпеку, ефективність і прийнятність продукту. Відсутність контролю якості фармацевтичної продукції впливає на ефективність і безпеку ліків, що може призвести до проблем зі здоров'ям у споживачів.

Стандартизація лікарських засобів необхідна для подолання проблем фальсифікації. На сьогодні це сфера досліджень, яка найбільш швидко розвивається. Тому існує нагальна потреба в стандартизованих лікарських засобах незмінної якості. Стандартизація лікарських засобів є кодексом поведінки та важливою потребою часу. Заміна та фальсифікація лікарських засобів стали негативною поширеною практикою, що може зробити глобальний ринок лікарських засобів небезпечним для населення світу [10–12].

Відповідно до Концепції адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу та подальшої гармонізації національної нормативно-правової бази з міжнародними стандартами актуальним залишається вдосконалення викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів», у тому числі введення в термінологію сучасних дефініцій, у закладах вищої освіти фармацевтичного профілю України.

Навчальну дисципліну «Стандартизація лікарських засобів» викладають для здобувачів вищої освіти в закладах вищої освіти фармацевтичного профілю України відповідно до освітньо-професійної програми (ОПП) «Фармація» другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

Створення нових ефективних лікарських засобів біологічного й біотехнологічного походження, активною діючою речовиною яких є біологічна компонента – біологічна молекула, відкриває нові горизонти не тільки в розширенні номенклатури екстенсивних лікарських засобів, але й у вдосконаленні рівня викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» шляхом імплементації сучасних дефініцій у навчальний матеріал.

З огляду на вищевказане до нових сучасних дефініцій СтЛЗ, на яких потрібно акцентувати особливу увагу, належать такі:

Біосиміляр (*biosimilar*) – це біологічний медичний лікарський засіб біологічного / біотехнологічного походження з активною діючою речовиною – біологічною молекулою. Активна речовина біосиміляру може бути не ідентичною референтній активній речовини. Причинами неідентичності можуть бути мікроорганізми, різні методи отримання, способи глікозилювання. Біосиміляри – це офіційно затверджені версії оригінальних продуктів, які можуть бути виготовлені після закінчення терміну дії патенту на оригінальний продукт. На відміну від генеричних лікарських засобів із малими молекулами, біосиміляри мають високу молекулярну складність і можуть бути чутливими до змін у виробничих процесах. Незважаючи на такі особливості, біосиміляри повинні мати високу постійну якість і клінічну ефективність протягом усього життєвого циклу [13–15].

Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) Європейського Союзу, Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Відділом продуктів здоров'я та харчових продуктів Канади розроблено документи щодо вимог до якості

біопрепаратів з погляду безпеки й ефективності. Аналітичні дослідження повинні продемонструвати їх ідентичність референтному препарату, незважаючи на незначні відмінності у клінічно неактивних компонентах, токсичності (дослідження на тваринах), результатах оцінки імуногенності, фармакокінетики й фармакодинаміки [16–19].

Клонування генетичного матеріалу людини та розробка систем біологічного виробництва *in vitro* дали змогу отримувати різноманітні біологічні речовини на основі рекомбінантної ДНК для розробки лікарських засобів. Індивідуальні й цільові лікарські засоби отримують за технологією моноклональних антитіл у комбінації з технологією рекомбінантної ДНК. Таким чином з'явилися генна та клітинна терапії [20–23]. Рекомбінантні терапевтичні білки мають складну природу й утворюються в живих клітинах (клітинах бактерій, дріжджів, тварин). Характеристики лікарського засобу з рекомбінантним терапевтичним білком у складі визначаються процесом його виготовлення: вибір типу клітини, розвиток генетично модифікованої клітини для виробництва, процес виробництва й очищення, рецептура терапевтичного білка.

ЕМА ввело термін «біоподібні» – біоподібні продукти схожі на оригінальний продукт. Безпечне застосування біопрепаратів залежить від їх належного використання медичними працівниками й пацієнтами. Біосиміляри – це важко відтворювані дорого вартісні лікарські засоби, оскільки складні білки отримують із генетично модифікованих живих організмів. Біосиміляри потребують спеціально розробленого плану фармаконагляду. Біосиміляри повинні бути максимально близькими до ідентичних до вихідного інноваційного біологічного продукту.

Таким чином, до сучасних дефініцій СтЛЗ можна віднести такі:

Біосиміляр (подібний біологічний лікарський засіб, biosimilar) – біологічний лікарський засіб, подібний за якістю, ефективністю, безпекою до зареєстрованого референтного біологічного лікарського засобу, період патентного захисту якого закінчився [24].

Продукт-зв'язані домішки (product-related impurities) – молекулярні варіанти цільового продукту (прекурсори, продукти розпаду), які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки й ефективності [25].

Продукт-зв'язані речовини (product-related substances) – активні молекулярні варіанти цільо-

вого продукту (сплайсинг), що утворилися під час виробництва та/або зберігання та не спричиняють небажаного впливу на його безпеку та ефективність [25].

Процес-зв'язані домішки (process-related impurities) – домішки, які утворилися під час виробничого процесу (походять із клітинних субстратів, клітинних культур, утворюються на подальших стадіях виробництва) [25].

Ступінь активності (potency) – міра визначення біологічної активності з використанням придатного кількісного біологічного аналізу, що базується на тих властивостях продукту, які пов'язані з відповідними біологічними властивостями [25].

Висновки. За результатами аналізу сучасної нормативно-технічної документації МОЗ України, керівництв Європейського Союзу зі стандартизації лікарських засобів ідентифіковано сучасні дефініції СтЛЗ, які активно впроваджуються в термінологію науки та навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів», що є необхідною передумовою для якісного зростання теоретичного рівня і професійних якостей майбутніх майстрів фармації, підвищення їх обізнаності та здатності орієнтуватися в сучасних підходах до вдосконалених стандартизованих методів фармацевтичного аналізу й конкурентоспроможності на фармацевтичному ринку праці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про стандартизацію» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.
2. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. [Чинний від 2014-07-24]. Київ : МОЗ України, 2014. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>.
3. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. [Чинний від 2009-02-16]. Київ : МОЗ України, 2009. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/>.
4. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. [Чинний від 2009-02-16]. Київ : МОЗ України, 2009. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011/>.
5. Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Чинний від 2009-02-16]. Київ : МОЗ України, 2009. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatziyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/>.
6. Закон України «Про лікарські засоби» [Електронний ресурс]. Режим доступу: [zakon.rada.gov.ua. http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80).
7. Конвенція Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я від 28.10.2011. [Чинний від 2016-01-01]. Київ : МОЗ України. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91.
8. «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення». СТ МОЗУ 42-1.0:2005. [Чинний від 2011-04-12]. Київ : МОЗ України, 2012. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0521282-14#Text>.
9. World Health Organization. Geneva: WHO/EDM/TRM/; 2002. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-TRM-2002.1>
10. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів : навчально-методичний посібник / за ред. проф. Н. О. Ветютневої. Вінниця : ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. 505 с.
11. Saida E. & Taibi N. ISO 9001 Quality Approach and Performance Literature Review. European Scientific Journal, 2021. 17 (1), 128 p. Режим доступу: <https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n1p128>.
12. Welchinska O. Features of the content of test tasks in the discipline “Standardization of Medicines” / O. Welchinska // Innovative methods of teaching, learning and management: the latest world and European practices. Professional development program. (Kyiv, 25–28 November 2021); Kyiv-Poland-France: East European Institute of Psychology, 2021. Issue 3. P. 86–96. Режим доступу: <https://doi.org/10.38014/ehs-ss.2021.3.07>.
13. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency and the European Commission. 2023. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
14. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization (WHO). 2009. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
15. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977. World Health Organization (WHO). 2013 (retrieved 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
16. WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products. World Health Organization. 2018 (retrieved 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/who-questions-and-answers-similar-biotherapeutic-products>.

17. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies (mAbs) as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004. World Health Organization. 2017 (retrieved 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/mAbs-trs-no-1004-a2>.
18. Biosimilar medicines: Overview. European Medicines Agency (EMA). 2018 (retrieved 2020). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.
19. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency (EMA) (Press release). 2022. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>.
20. Humira EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020. (retrieved 2024). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
21. Amgevita EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>.
22. Cyltezo EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020 (retrieved 2021). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyltezo>.
23. Halimatoz EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halimatoz>.
24. «Про затвердження Змін до 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»: наказ МОЗ України № 1789. [Чинний від 2023-10-13]. Київ: МОЗ України, 2023. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1897-23#Text>.
25. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Q1A (R2) Note for Guidance on Stability testing of new drug substances and drug products, 2003. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>.

REFERENCES

1. Zakon Ukrainy “Pro standartizyatyu” [The Law of Ukraine “About standardization”]. (n.d.). *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text> [in Ukrainian].
2. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8) [Medicines. Pharmaceutical development (ICH Q8)] (2014). *ST-N MOZU 42-3.0:2011 from 24th July 2014*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/> [in Ukrainian].
3. Likarski zasoby. Upravlinnya ryzykamy dlya yakosti (ICH Q9). [Medicines. Quality risk management (ICH Q9)] (2009). *ST-N MOZU 42-4.2:2011 from 16th February 2009*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/> [in Ukrainian].
4. Likarski zasoby. Farmatsevtichna systema yakosti (ICH Q10). [Medicines. Pharmaceutical quality system (ICH Q10)] (2009). *ST-N MOZU 42-4.3:2011 from 16th February 2009*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011/> [in Ukrainian].
5. Likarski zasoby. Nalezha praktyka zberihannya [Medicines. Good storage practices] (2009). *ST-N MOZU 42-5.1:2011 from 16th February 2009*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/> [in Ukrainian].
6. Zakon Ukrainy “Pro likarski zasoby” [The Law of Ukraine “About medicines”]. (n.d.). *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80> [in Ukrainian].
7. Konventsiya Rady Yevropy pro pidroblennya medychnoyi produktsiyi ta podibni zlochyny, shcho zahrozhuyut okhoroni zdorovya vid 28.10.2011 [Council of Europe Convention on Counterfeiting Medical Products and Similar Crimes Threatening Health Protection dated October 28, 2011] *from 1st January 2016*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91 [in Ukrainian].
8. Farmatsevtichna produktsiya. Systema standartyzatsiyi. Osnovni polozhennya [Pharmaceutical products. Standardization system. Substantive provisions] (2012). *ST-N MOZU 42-1.0:2005 from 12th April 2011*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0521282-14#Text> [in Ukrainian].
9. World Health Organization. Geneva: WHO/EDM/TRM/. 2002. (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-TRM-2002.1>.
10. Vetyutneva, N.O. (Eds.). (2016). *Zabezpechennya, kontrol yakosti i standartyzatsiya likarskykh zasobiv: navchalno-metodychnyy posibnyk [Provision, quality control and standardization of medicinal products: Educational and methodological manual]*. Vinnytsya: PP “TD Edel’veys i K” [in Ukrainian].
11. Saida, E. & Taibi, N. (2021). ISO 9001 Quality Approach and Performance Literature Review. *European Scientific Journal*, 17 (1), 128 p. Retrieved from: <https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n1p128>.
12. Welchinska, O. (2021). Features of the content of test tasks in the discipline “Standardization of Medicines”. *Innovative methods of teaching, learning and management: the latest world and European practices. Professional development program*. Issue 3, p. 86–96. Kyiv-Poland-France: East European Institute of Psychology. Retrieved from <https://doi.org/10.38014/ehss.2021.3.07>.

13. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency and the European Commission. 2023. (n.d.). Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
14. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization (WHO). 2009. (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
15. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977. World Health Organization (WHO). 2013 (retrieved 2019). (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
16. WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products. World Health Organization. 2018 (retrieved 2019). (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-questions-and-answers-similar-biotherapeutic-products>.
17. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies (mAbs) as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004. World Health Organization. 2017 (retrieved 2019). (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/mAbs-trs-no-1004-a2>.
18. Biosimilar medicines: Overview. European Medicines Agency (EMA). 2018 (retrieved 2020). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.
19. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency (EMA) (Press release). 2022. (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>.
20. Humira EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020. (retrieved 2024). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
21. Amgevita EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>.
22. Cyltezo EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020 (retrieved 2021). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyltezo>.
23. Halimatoz EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halimatoz>.
24. Pro zatverdzhennya Zmin do Poryadku provedennya ekspertyzy reyestratsiynykh materialiv na likarski zasoby, shcho podayutsya na derzhavnu reyestratsiyu (perereyestratsiyu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennya zmin do reyestratsiynykh materialiv protyahom diyi reyestratsiynoho posvidchennya [On the approval of the Amendments to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate] (2023). *Nakaz MOZU № 1789 from 13th October 2023*. Kyiv: MOZ Ukrainy. (n.d.). Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1897-23#Text> [in Ukrainian].
25. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Q1A (R2) Note for Guidance on Stability testing of new drug substances and drug products, 2003. (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>.