

надлежащую стратегию (например, испытание препарата до конъюгации/связывания или адсорбции, оценка высвобождения активного вещества из комплекса со вторым компонентом, количественное определение, основанное на тестах *in vivo*), или использовать/разработать методику испытания в качестве замены.

Чистота и молекулярные характеристики

Ввиду воздействия таких процессов, как дегликозилирование, дезамидирование или других, для оценки чистоты БЛС используют, как правило, не один, а несколько методов, а полученное значение, характеризующее чистоту, зависит от метода ее определения. При испытании на стабильность определение чистоты БЛС следует сосредоточить на методах определения продуктов деградации/распада. Степень чистоты так же, как и индивидуальные и суммарные количества продуктов распада БЛС, включенные в исследования стабильности, следует оформлять документально всякий раз, когда это возможно. Пороговые значения допустимой деструкции/деградации/распада активного вещества устанавливают на основании результатов анализа серий фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, изучаемых (изученных) в доклинических и клинических исследованиях. При этом следует учитывать, что деградация БЛС на разных этапах длительного хранения может быть обусловлена различными факторами.

Применение адекватных физико-химических, биохимических и иммунохимических аналитических методов позволяет подробно охарактеризовать БЛС (молекулярный размер, заряд, гидрофобность и т.п.) и точно установить изменения, связанные с разложением, обусловленным деамидированием, окислением, сульфокислением, агрегированием или фрагментацией в процессе хранения. К таким методам относят электрофоретические (электрофорез в полиакриламидном геле с SDS, иммуноэлектрофорез, Вестерн-блоттинг, изоэлектрическое фокусирование), хроматографические (эксклюзионная, обращенно-фазная, ионообменная или