

М. С. АЛМАКАЄВ, В. Г. ДОЛЯ

Національний фармацевтичний університет

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЗАБРУДНЕННЯ МЕХАНІЧНИМИ ВКЛЮЧЕННЯМИ ЛАБОРАТОРНИХ СЕРІЙ ПРЕПАРАТУ «НІАВІТ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ» НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Мета. Вивчення за допомогою діаграми Ішикави одного з інструментів управління ризиками, потенційних факторів ризику на етапі фармацевтичної розробки (ФР), що впливають на якість ін'єкційного лікарського препарату (ЛП) Ніавіт за показником «Механічні включення» (МВ), та подальшого використання цієї інформації для оцінки ризиків ЛП для ін'єкцій.

Методи. У роботі застосовано методику причинно-наслідкового аналізу. Для виявлення потенційних факторів, що чинять найбільш значний вплив на якість ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій» за показником МВ, побудовано діаграму Ішикави – графічне зображення причин та наслідків. Для контролю видимих і невидимих МВ у препараті для ін'єкцій використовувалися методи контролю згідно з ДФУ.

Результати. Проведення аналізу дозволило систематизувати можливі фактори ризику, які впливають на якість лабораторних серій ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій» за показником МВ і можуть призвести до негативних наслідків.

Висновки. На етапі ФР визначені можливі ризики, пов'язані з критичним показником якості «МВ» препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл». Контроль лабораторних серій препарату, виготовлених з урахуванням усіх можливих ризиків, за показником МВ підтвердив їх відповідність вимогам ДФУ.

Ключові слова: механічні включення; оцінка ризиків; діаграма Ішикави; контроль; частинки; розчин для ін'єкцій; Ніавіт

M. S. ALMAKAEV, V. G. DOLIA

National University of Pharmacy

ANALYSIS OF RISK FACTORS OF CONTAMINATION BY MECHANICAL INCLUSIONS OF LABORATORY SERIES OF THE PREPARATION “NIAVIT, SOLUTION FOR INJECTIONS” AT THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT STAGE

Aim. Using the Ishikawa diagram, one of the risk management tools, to examine potential risk factors on the stage of pharmaceutical development (PD), that affect the quality of the injectable medicinal preparation (MP) Niavit on an index the “Mechanical inclusions” (MI) and to further use of this information for making evaluation of MP for injections risks.

Materials and methods. Methodology is in-process applied causally and inquisitional analysis. For the exposure of potential factors that give the most considerable influence on quality of MP “Niavit, solution for injections” on an index “PM”, the Ishikawa diagram – graphic image of reasons and consequences is built. To examine visible and invisible PM in preparation for injections controlling methods were used according to USP.

Results. Realization of analysis allowed to systematize possible risk factors that influence on quality laboratory to the series of MP “Niavit, solution for injections” on an index “PM” and can result in negative consequences.

Conclusions. On the stage of PD possible risks related to the critical index of quality “PM” of “Niavit, solution for injections in ampoules for 2 ml”. Control of the laboratory series of preparation, produced taking into account all possible risks, on an index “PM” was confirmed by their accordance to the requirements of USP.

Key words: particulate matter; evaluations of risks; Ishikawa diagram; control; particles; solution for injections; Niavit

М. С. Алмакаев, В. Г. Доля

Национальный фармацевтический университет

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИМИ ВКЛЮЧЕНИЯМИ ЛАБОРАТОРНЫХ СЕРИЙ ПРЕПАРАТА «НИАВИТ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

Цель. Изучение с помощью диаграммы Ишикавы одного из инструментов управления рисками, потенциальных факторов риска на этапе фармацевтической разработки (ФР), которые влияют на качество инъекционного лекарственного препарата (ЛП) Ниавит по показателю «Механические включения» (МВ), и дальнейшего использования этой информации для оценки рисков ЛП для инъекций.

Методы. В работе применяется методика причинно-следственного анализа. Для выявления потенциальных факторов, которые влияют на качество ЛП «Ниавит, раствор для инъекций» по показателю МВ, построена диаграмма Ишикавы – графическое изображение причин и последствий. Для контроля видимых и невидимых МВ в препарате для инъекций использовались методы контроля согласно ГФУ.

Результаты. Проведение анализа позволило систематизировать возможные факторы риска, которые влияют на качество лабораторных серий ЛП «Ниавит, раствор для инъекций» по показателю МВ и могут привести к негативным последствиям.

Выводы. На этапе ФР определены возможные риски, связанные с критическим показателем качества МВ препарата «Ниавит, раствор для инъекций в ампулах по 2 мл». Контроль лабораторных серий препарата, изготовленных с учетом всех возможных рисков, по показателю МВ подтвердил их соответствие требованиям ГФУ.

Ключевые слова: механические включения; оценка рисков; диаграмма Ишикавы; контроль; частицы; раствор для инъекций; Ниавит

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Контроль МВ є одним з найважливіших обов'язкових випробувань лікарських засобів парентерального застосування. Мінімально припустимий вміст сторонніх МВ – важливий специфічний показник безпеки ЛП для ін'єкцій. Значимість цього показника пов'язана з несприятливим побічним впливом сторонніх часток на організм хворого.

Методика проведення випробування і критерії оцінки видимих і невидимих механічних частинок наведені в ДФУ (2.9.19. та 2.9.20.) [1]. ЛП для парентерального застосування регламентується за показником МВ провідними фармакопеями світу (Європейська фармакопея, Фармакопея США, Японська фармакопея та іншими) [2-4].

Методи контролю вмісту МВ у розчинах для ін'єкцій можна розділити на дві групи: виявлення видимих і невидимих неозброєним оком часток. Прийнято вважати, що до останнього відносяться частки розміром менше 50 мкм [5-7].

Вміст МВ є важливим критерієм якості ін'єкційних ЛП та одночасно може розглядатися як критерій організації та правильності здійснення процесу виробництва. Значне збільшення кількості часток у препаратах, які вводяться парентерально, вказує на те, що процес виробництва погано організований і недостатньо контрольований [5-8].

Тому аналіз факторів ризику забруднення МВ ЛП «Ниавит, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл» на етапі ФР є важливим для подальшого управління ризиками для якості.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Проведений огляд літературних джерел з питання застосування сучасного підходу оцінювання ризиків на етапі ФР показав, що останнім часом з'явилися деякі публікації, у тому числі вітчизняних науковців.

Більшість переглянутих робіт присвячена дослідженням загального плану. Однак недавні публікації за участю О. М. Якубчука та співавт. [9], С. М. Кашуцького та співавт. [10, 11] зробили вагомий внесок у розуміння важливості наукового підходу до оцінки ризиків на стадії ФР очних крапель і таблеток.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У наших попередніх публікаціях були визначені фактори ризику, що впливають на якість ЛП для ін'єкцій та критичні показники якості для ЛП для ін'єкцій [12]. За допомогою методу ХАССП проведено аналіз небезпечних факторів, які можуть впливати на якість ЛП для ін'єкцій [13]. Оновлення знань та поповнення досвіду впровадження управління ризиками для якості з використання підходу Quality-by-Design до розробки ЛП для ін'єкцій окреслили перед нами завдання провести детальне дослідження факторів ризику, що впливають на забруднення МВ ЛП для ін'єкцій на етапі ФР.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є вивчення за допомогою діаграми Ішикави одного з інструментів

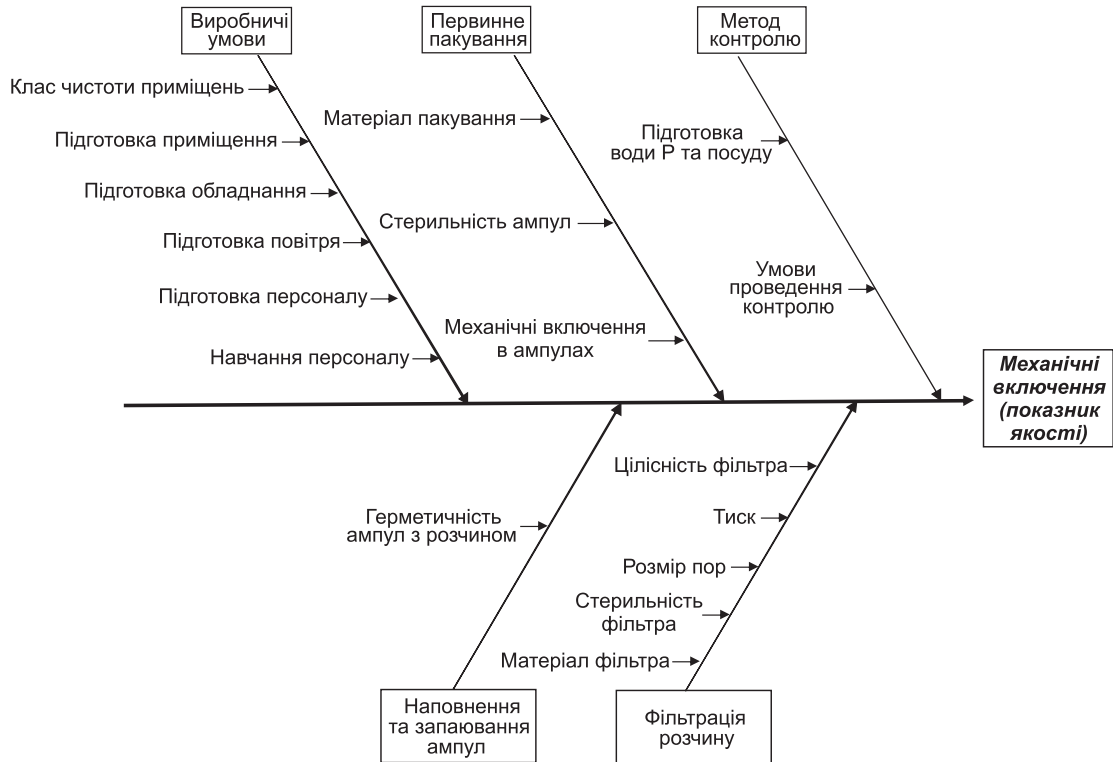


Рис. Діаграма Ішикави для критичного показника якості МВ ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій»

управління ризиками, потенційних факторів ризику на етапі ФР, які впливають на якість ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій», за показником МВ та подальшого використання цієї інформації для оцінки ризиків при ФР ЛП для ін'єкцій.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для ідентифікації можливих ризиків, пов'язаних з критичним показником якості МВ на етапі ФР ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій», був проведений причинно-наслідковий аналіз, який застосовується при розробці нових препаратів [14, 15]. Побудовано діаграму Ішикави для критичного показника якості МВ ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій», яку представлено на рисунку.

Як видно з рисунка, потенційним фактором ризику для критичного показника якості МВ ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій» є умови виробництва, оскільки препарат потребує асептичних умов, тому виробництво препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій» проводять у ламінарному боксі класу чистоти В, який знаходиться у приміщенні класу С. Підготовка приміщень, повітря виробничих приміщень, обладнання, персоналу відповідає вимогам GMP до виробництва стерильних препаратів [16]. Потенційними чинниками ризику для якості ЛП для ін'єкцій в ампулах за показником якості МВ є якість первинної упаковки – матеріал ампул, стерильність і механічні вclusions в ампулах.

Додаткові ризики пов'язані з контролем невидимих МВ мембрано-мікроскопічним методом: приготування води та посуду (скляний посуд та фільтрувальну лійку промивали водою, вільною від частинок, Р), перевірка приладів і обладнання (перевірка тест-контролем води, вільної від частинок, Р з використанням мікроскопу) та умови проведення контролю (мікроскоп та фільтрувальна лійка розміщені в ламінарному боксі, клас чистоти В (С)).

По технологічному процесу фактори ризику для критичного показника якості МВ визначені для стадії «Наповнення ампул розчином» і операції «Фільтрації розчину»: герметичність ампул з розчином, цілісність фільтрів, розмір пор, матеріал фільтра, стерильність фільтра, тиск при фільтрації.

З урахуванням всіх факторів ризику для показника якості МВ були виготовлені 8 лабораторних серій препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл», які були проаналізовані за показником якості МВ видимі і невидимі частинки.

Візуально (видимі частинки) було проаналізовано 8 вибірок. Було застосовано двоступеневий контроль (20 од. + 30 од.), але якщо в першій вибірці бракованих ампул не було, контроль другої вибірки (другого ступеня контролю) не застосовували. Сумарно на 50 ампул допускалась 1 бракована ампула [1].

Ін'єкційний розчин Ніавіт в ампулах має прозорий темно-червоний колір, тому візуальний

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ КОНТРОЛЮ ПРЕПАРАТУ «НІАВІТ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ В АМПУЛАХ ПО 2 МЛ» ЗА ПОКАЗНИКОМ ЯКОСТІ МВ (ВИДИМІ ЧАСТИНКИ)

Найменування	Серія	Кількість ампул з видимими мех. включеннями			Відповідність умовам ДФУ
		1 ступінь 20 од.	2 ступінь 30 од.	Сумарно 50 од.	
Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл	1	0			Відповідає
	2	1	0	1	Відповідає
	3	0			Відповідає
	4	0			Відповідає
	5	0			Відповідає
	6	1	0	1	Відповідає
	7	0			Відповідає
	8	0			Відповідає

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МЕТОДОМ МІКРОСКОПІЇ ПРЕПАРАТУ «НІАВІТ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ В АМПУЛАХ ПО 2 МЛ» ЗА ПОКАЗНИКОМ МВ (НЕВИДИМІ ЧАСТИНКИ)

Продовження табл. 2

№ ємкості	Серія 1		Серія 2	
	Кількість МВ розміром		Кількість МВ розміром	
	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
1	2	3	4	5
1	10	1	8	0
2	9	0	9	0
3	11	2	12	2
4	10	1	7	1
5	8	1	8	1
6	9	2	9	0
7	11	1	11	2
8	8	0	7	0
9	9	2	9	1
10	9	1	10	2
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	9.4±0.34	1.1±0.23	9.0±0.52	0.9±0.28
№ ємкості	Серія 3		Серія 4	
	Кількість МВ розміром		Кількість МВ розміром	
	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
1	8	1	6	0
2	8	0	9	1
3	10	2	7	0
4	7	1	11	2
5	8	1	9	1
6	9	2	7	1
7	6	1	8	0
8	8	0	11	2
9	7	2	7	0
10	8	1	8	1
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	7.9±0.35	1.1±0.23	8.3±0.54	0.8±0.25

№ ємкості	2	3	4	5
	Серія 5		Серія 6	
	Кількість МВ розміром		Кількість МВ розміром	
	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
1	8	1	11	2
2	6	0	9	0
3	7	2	12	2
4	11	1	10	1
5	10	2	8	2
6	9	1	12	2
7	9	1	10	2
8	11	2	11	3
9	10	3	9	2
10	7	2	7	1
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	8.8±0.55	1.5±0.27	9.9±0.53	1.7±0.26
№ ємкості	Серія 7		Серія 8	
	Кількість МВ розміром		Кількість МВ розміром	
	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
1	14	1	12	3
2	10	2	14	2
3	11	2	11	4
4	12	2	12	4
5	9	2	10	2
6	12	1	12	2
7	13	2	16	3
8	9	3	9	1
9	8	4	10	4
10	10	2	10	3
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	10.8±0.61	2.1±0.28	11.6±0.67	2.8±0.33

Позначки: \bar{X} – середнє значення;
 $S_{\bar{X}}$ – стандартна помилка середнього значення.

контроль ампул на видимі МВ проводили при освітленості 3750 люкс [1]. Результати дослідження препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл» за показником якості МВ (видимі частинки) наведені в табл. 1.

У двох серіях зразків (№ 2 та № 6) по 1 ампулі виявлені видимі неозброєним оком МВ, однак усі серії відповідають вимогам ДФУ за показником якості МВ. Зразки проаналізували мембрано-мікроскопічним методом за показником якості МВ (невидимі частинки). Було проконтрольовано по 10 ампул кожної серії. Проведена статистична обробка даних дослідження препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл». Результати дослідження препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл» за показником якості МВ (невидимі частинки) наведені в табл. 2.

Стандартна помилка середнього значення складає дуже малу величину коливань кількості часток ≥ 10 мкм та ≥ 25 мкм для кожної серії. Максимальна середня кількість часток – ≥ 10 мкм 11.6 в серії 8. Мінімальна – 7.9 в серії 3. Максимальна середня кількість часток – ≥ 25 мкм 2.8 в серії 8. Мінімальна – 0.8 в серії 4. Вимоги ДФУ за показником МВ невидимі частинки до препаратів малого об'єму складають:

- ≥ 10 мкм – не більше 3000 частинок;
- ≥ 25 мкм – не більше 300 частинок.

Як видно, отримані дані всіх контрольованих серій препарату «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл» відповідають вимогам ДФУ за показником якості МВ.

Виходячи з вищевикладеного, при плануванні якості ЛП для ін'єкцій на етапі ФР були

визначені можливі ризики, пов'язані з критичним показником якості МВ, із застосуванням методології загального оцінювання ризиків і проведенням контролю лабораторних серій препарату за цим показником. Ці дані використані як базові при загальній оцінці ризиків для якості на стадії ФР ЛП для ін'єкцій з подальшим застосуванням інших інструментів методології управління та при перенесенні технології виробництва препарату в промислове виробництво.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Визначені можливі ризики, пов'язані з критичним показником якості МВ на етапі ФР ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл». Показано взаємозв'язок між критичним показником якості МВ ЛП для ін'єкцій і причинами, що призводять до відхилення від цього показника.
 2. Із застосуванням методології загального оцінювання ризиків побудована діаграма Ішикави для показника якості МВ, яка може бути використана як базова при загальному оцінюванні ризиків виробництва та контролю препарату для ін'єкцій.
 3. Результати контролю лабораторних серій ЛП «Ніавіт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл», виготовлених в лабораторії, з урахуванням усіх можливих ризиків, за показником МВ підтвердили їх відповідність вимогам ДФУ.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. European Pharmacopoeia 8.0 (8th Ed.) / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex : France 2013-2014. – 4866 p.
3. United States Pharmacopoeia – 40 ed. / Rockville, 2017. – P. 665–671.
4. Foreign Insoluble Matter Test for Injections / The Japanese Pharmacopoeia : English Version. – XVII ed. – Tokyo, 2016. – P. 151.
5. Akers, M. J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality / M. J. Akers. – Informa, 2016. – P. 194–211. <https://doi.org/10.3109/9781420020564>
6. Проблема механических включений в инъекционных лекарственных формах (обзор) / Н. И. Никульшина, Л. А. Ковалева, А. Д. Назаров // Хим.-фармац. журн. – 1981. – Т. 25, № 8. – С. 89–94.
7. Ayres, J. D. Conducting clinical risk assessments for visible particulate matter in parenteral preparations / J. D. Ayres // PDA J. Pharm. Sci. Technol. – 2018. – Vol. 72 (6). – P. 626–639. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2018.008615>
8. Akers, M. J. Parenteral quality control : Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package / M. J. Akers, D. S. Larimore, D. M. Guazzo. – 3rd ed. – Marcel Dekker, Inc., USA, 2002. – 389 p.
9. Ідентифікація ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки комбінованих очних крапель для терапії глаукоми / О. М. Якубчук, С. В. Русанова, О. Г. Фетісова та ін. // Sci. J. «ScienceRise». – 2015. – Т. 12, № 4 (17). – С. 15–19. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.56944>
10. Кашуцкий, С. Н. Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярев // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 54–62.

11. Некоторые аспекты управления рисками для качества процессов производства лекарственного средства «Фенспирида гидрохлорид, таблетки покрытые оболочкой, 0,08 г» на этапе фармацевтической разработки / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярев и др. // Хим.-фармац. журн. – 2015. – № 11. – С. 49–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-49-53>
12. Причинно-следственный анализ при оценке рисков на этапе фармацевтической разработки комбинированного препарата для инъекций / М. С. Алмакаев, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля // Вестник фармации. – 2018. – № 4 (82). – С. 74–81.
13. Оценка и управление рисками для качества препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл» с помощью метода ХАССП / Л. Г. Алмакаева, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова и др. // Вестник фармации. – 2017. – № 4 (78). – С. 44–50.
14. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарської форми очні краплі / Л. М. Андриюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 2. – С. 4–7.
15. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Настанова. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – К. : МОЗ України, 2011. – 28 с.
16. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – К. : МОЗ України, 2016. – 335 с.

REFERENCES

1. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2015). DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2-ed). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1, 1128.
2. *European Pharmacopoeia 8.0 (8th Edition)*. (2014). European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex: France, 4866.
3. *United States Pharmacopoeia (40 ed.)*. (2017). Rockville, 665–671.
4. *The Japanese Pharmacopoeia: English version. (XVII edition)*. (2016). Foreign Insoluble Matter Test for Injections. Tokyo, 151.
5. Akers, M. J. (Ed.). (2016). *Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality*. Informa, 194–211. <https://doi.org/10.3109/9781420020564>
6. Nikulshina, N. I., Kovaleva, L. A., Nazarov, A. D. (1981). *Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal*, 25(8), 89–94.
7. Ayres, J. D. (2018). Conducting Clinical Risk Assessments for Visible Particulate Matter in Parenteral Preparations. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 72(6), 626–639. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2018.008615>
8. Akers, M. J., Larrimore, D. S., Guazzo, D. M. (3ed). (2002). *Parenteral quality control: Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package*. Marcel Dekker, Inc., USA, 389.
9. Yakubchuk, O., Rusanova, S., Fetisova, O., Andriukova, L., & Yakovenko, V. (2015). *Scientific Journal «ScienceRise»*, 12(4(17)), 15–19. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.56944>
10. Kashutckii, S. N., Rusanova, S. V., Dikhtiarëv, S. I. (2013). *Farmakom*, 3, 54–62.
11. Kashuckij, S. N., Rusanova, S. V., Dihtjarjov, S. I., & Dorovskoj, A. V. (2015). *Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal*, 49(11), 49–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-49-53>
12. Almakaev, M. S., Naumenok, L. G., Begunova, N. V., Dolia, V. G. (2018). *Vestnik farmatsii*, 4(82), 74–81.
13. Almakaeva, L. G., Naumenok, L. G., Begunova, N. V., Dolia, V. G., Almakaev, M. S. (2017). *Vestnik farmatsii*, 4(78), 44–50.
14. Andriukova, L. M., Fetisova, O. G., Iakubchuk, O. M., Kovalenko, S. M. (2014). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 2, 4–7.
15. *Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)*. (2011). Nastanova. ST-N MOZU 42-4.2:2011. Kyiv: MOZ Ukrainy, 28.
16. *Nastanova. Likarski zasoby*. (2016). Nalezhna vyrobnycha praktyka ST-N MOZU 42-4.0:2016. Kyiv: MOZ Ukrainy, 335.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: maxikdom@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Алмакаев М. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>)

Доля В. Г. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-1883-5730>)

Надійшла до редакції 20.06.2019 р.