

А. М. Гой<sup>1</sup>, О. В. Посилкіна<sup>2</sup>, Я. М. Деренська<sup>2</sup>, М. І. Борщевська<sup>1</sup><sup>1</sup> ПАТ «Фармак»<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет

## ОБҐРУНТУВАННЯ НАУКОВО-МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА ОЦІНКИ РИЗИКІВ СУМІСНОГО ВИРОБНИЦТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У статті проаналізовані наукові підходи до оцінки і мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва, запропоновано алгоритм попередньої оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів, розроблено алгоритм формалізованої оцінки ризиків перехресної контамінації, за допомогою експертного методу здійснено обґрунтування критичних стадій, найбільш вагомих факторів та джерел ризиків перехресної контамінації сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів.

**Метою роботи** є ідентифікація факторів та джерел ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів, розробка алгоритмів оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів і формалізованої оцінки ризиків перехресної контамінації.

**Результати.** Виділено одинадцять етапів оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів, чотири критичні стадії, три найвагоміші фактори і чотири найсуттєвіших джерела ризику перехресної контамінації.

**Висновки.** Виявлені критичні стадії, фактори та джерела ризику перехресної контамінації дозволяють визначити контрольні точки для оцінки ризику забруднення сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів.

*Ключові слова:* перехресна контамінація; ідентифікація ризиків; алгоритм формалізованої оцінки ризиків

A. M. GOY, O. V. POSYLKINA, Y. N. DERENSKA, M. I. BORSHCHEVSKA

### THE SUBSTANTIATION OF SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO IDENTIFICATION AND EVALUATION OF RISKS IN PARENTERAL MEDICAL FORMS COMBINED PRODUCTION

The article analyzes the scientific approaches to the assessment and minimization of the risks of cross contamination in the conditions of combined production, proposed an algorithm for the preliminary assessment of the risks of combined production of parenteral medical forms, developed an algorithm for a formalized assessment of the risks of cross contamination, the expert method substantiated the critical stages, the most significant factors and sources of risks of cross contamination of combined production of parenteral medical forms.

**Aim.** To identify the factors and sources of risk of co-production of parenteral medical forms, to develop algorithms for assessing the risks of joint production of parenteral medical forms and formalized assessment of the risks of cross contamination.

**Materials and methods.** Great attention was paid to preliminary assessment of the risks in combined production of parenteral medical forms; algorithm for a formalized assessment of the risks of cross contamination was taken into account; the expert method substantiated the critical stages.

**Results.** Eleven stages of assessing the risks of combined production of parenteral drugs, four critical stages, three most significant factors and four most significant sources of risk of cross contamination were identified.

**Conclusions.** The identified critical stages, factors, and sources of risk of cross contamination make it possible to identify benchmarks for assessing the risk of contamination of the combined production of parenteral medical forms.

*Key words:* cross contamination; identification of risks; formalized risk assessment algorithm

А. М. Гой, О. В. Посылкіна, Я. Н. Деренская, М. И. Борщевская

### ОБОСНОВАНИЕ НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ИДЕНТИФИКАЦИИ И ОЦЕНКЕ РИСКОВ СОВМЕЩЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В статье проанализированы научные подходы к оценке и минимизации рисков перекрестной контаминации в условиях совмещенного производства, предложен алгоритм предварительной оценки рисков совмещенного производства парентеральных лекарственных средств,

разработан алгоритм формализованной оценки рисков перекрестной контаминации, с помощью экспертного метода осуществлено обоснование критических стадий, наиболее весомых факторов и источников рисков перекрестной контаминации совмещенного производства парентеральных лекарственных средств.

**Целью работы** является идентификация факторов и источников рисков совместного производства парентеральных лекарственных средств, разработка алгоритмов оценки рисков совмещенного производства парентеральных лекарственных средств и формализованной оценки рисков перекрестной контаминации.

**Результаты.** Выделено одиннадцать этапов оценки рисков совмещенного производства парентеральных лекарственных средств, четыре критические стадии, три наиболее весомые факторы и четыре наиболее существенные источники риска перекрестной контаминации.

**Выводы.** Выявленные критические стадии, факторы и источники риска перекрестной контаминации позволяют определить контрольные точки для оценки риска загрязнения совмещенного производства парентеральных лекарственных средств.

*Ключевые слова:* перекрестная контаминация; идентификация рисков; алгоритм формализованной оценки рисков

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Стратегічне управління інноваціями та їх впровадження на фармацевтичних підприємствах для успішного виробництва якісних, ефективних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ) забезпечують конкурентні переваги компаній на фармацевтичному ринку. Однією з основних вимог належної виробничої практики ін'єкційних ЛЗ для парентерального введення є стерильність. Важливо контролювати всі можливі джерела забруднення, щоб підтримувати стерильність кожного компонента. Для досягнення цієї мети, проектування і моделювання асептичного процесу з урахуванням ризиків у світовій практиці використовується проектний менеджмент, який охоплює всі стадії одержання фармацевтичного продукту і застосовується комплексно з урахуванням продукту, дизайну упаковки, довілля та дизайну виробничого процесу. Лише за умов, що всі ризики забруднення будуть визначені, зведені до мінімуму, усунені або взяті під контроль і нарешті оцінені як припустимі, елементи управління асептичним процесом можуть вважатися прийнятними.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сучасні ефективні фармацевтичні препарати для парентерального введення мають відповідати основним вимогам: якість, безпека, висока терапевтична ефективність та зручність використання. На виконання завдань, спрямованих на модернізацію виготовлення парентеральних лікарських форм, спрямовано науковий пошук, дослідження та впровадження передових концепцій менеджменту фармацевтичного виробництва. Саме тому інноваційні концептуальні підходи до проектного менеджменту та інжинірингу фармацевтичного виробництва високотехнологічних парентеральних лікарських форм є ключем для вирішення поставлених завдань його модернізації [1].

На теперішній час умови щодо промислового виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів якісно змінились. На думку сучасних науковців і практиків, ускладнюються регуляторні вимоги, зокрема щодо гарантій абсолютно стерильних умов процесу виробництва та пакування асептичних фармацевтичних продуктів [2-4]. Тому домінуючою концепцією є алгоритмізація технологічних процесів на основі впровадження проектного менеджменту і ризик-менеджменту, у структурі яких є раціональна побудова технологічних та інжинірингових моделей з реалізацією контролінгу і моніторингу точок ризиків фармацевтичного виробництва. Проблеми використання основних принципів проектного менеджменту на засадах управління ризиками сучасного фармацевтичного підприємства та впровадження інтегрованих систем менеджменту у фармацевції досліджувалися у роботах [5-7].

Досвід масового серійного фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів в історичному вимірі порівняно незначний, історія дослідження фармацевтичної перехресної контамінації (крос-контамінації) ще коротша [8].

На початку 2005 року ЕМЕА видана Пояснювальна записка ЕМЕА/152688/04, яка зумовлює необхідність оновлення Настанови GMP стосовно виокремлених потужностей для виробництва окремих медичних продуктів [9]. Також даний документ регламентує необхідність підготовки переліку продуктів, можливість сумісного виробництва яких може бути прийнятною при обґрунтуванні за допомогою належної оцінки ризиків і визначенні заходів у рамках стратегії їх мінімізації, тобто ефективного застосування ризик-менеджменту фармацевтичного виробництва.

Оскільки в зоні ЕМЕА/PIC-S сконцентрована майже половина світового фармацевтичного виробництва, вплив кінцевих положень формулювання пп. 3.6, 5.18, 5.19 цього документа

на подальший розвиток фармацевтичної промисловості важко переоцінити. Тому для моделювання фармацевтичного виробництва високотехнологічних фармацевтичних препаратів на основі використання концепції мінімізації ризиків, зокрема ризику перехресної контамінації, необхідно на етапі проектування фармацевтичного виробництва приводити його у відповідність до діючих вимог GMP, найбільш впливових регуляторних схем з досвіду світового рівня розвитку промислової фармації та регуляторних настанов МОЗ України щодо виокремлення виробництв для лікарських препаратів і готових форм для людини.

Для практичної адаптації виробництва відповідно до ICH Q9 групою представників фарм-індустрії, консультантів і регуляторів у Наставні ISPE RiskMap Baseline® Guide – Risk-Based Manufacturing of Pharmaceutical Product [10] рекомендовано цілісний підхід до управління ризиками, зумовленими фармацевтичними препаратами для пацієнта, оператора і довкілля. Наданий механізм визначення потреби у сумісному чи окремому виробництві фармацевтичних продуктів для конкретних випадків на основі управління ризиками для попередження перехресної контамінації.

#### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Оптимальне використання діючих і нових виробничих потужностей, технологічних ліній і раціональний дизайн ефективного використання основних засобів необхідні для досягнення динамічної рівноваги між технологічними особливостями, технічними спроможностями, експлуатаційними потребами фармацевтичного виробництва, регуляторними нормами і вартістю інвестиційних намірів. Не існує єдиної відповіді, яка може бути прийнятною для всіх можливих сценаріїв, але помилка може вартувати виробничої ліцензії або стати нераціональним, витратним і не гнучким рішенням. Тому набуває актуальності обґрунтування можливості використання сумісної моделі організації асептичного виробництва парентеральних ЛЗ, що потребує визначення етапів оцінки ризиків перехресної контамінації, виявлення факторів і джерел виникнення цих ризиків.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою дослідження є ідентифікація факторів та джерел виникнення ризиків сумісного виробництва парентеральних ЛЗ, розробка алгоритмів оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів і формалізованої оцінки ризиків перехресної контамінації.

#### ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Економічні переваги створення мультиноменклатурних (сумісних) виробництв ЛЗ безперечні: суттєве підвищення завантаженості виробничих потужностей, підвищення гнучкості виробництва, раціональне використання персоналу, відсутність потреби в додаткових земельних ділянках і приміщеннях тощо. Але ключовою проблемою багатноменклатурних виробництв є загроза перехресної контамінації, тобто забруднення сировини або кінцевої продукції іншою сировиною або кінцевою продукцією.

Таким чином, на теперішній час сформувалися два різних методологічних підходи до організації фармацевтичного виробництва:

- консервативний підхід, згідно з яким не прийнятна модель організації сумісного виробництва для препаратів «сірої групи»;
- науковий підхід, що базується на концепції оцінки ризиків сумісного виробництва згідно з ICH Q9 і визначенні заходів у межах стратегії їх мінімізації.

Управління ризиками фармацевтичного виробництва включає систематичні процеси, призначені для координації, полегшення та удосконалення рішень щодо ризиків. Для того щоб ініціювати, розпочати і планувати процес управління ризиками необхідно здійснити: визначення проблеми, пов'язаної з ризиком; включення релевантних припущень, що ідентифікують можливість ризику; збір вихідної інформації щодо потенційної небезпеки, шкідливої дії на здоров'я людини, пов'язаних з оцінкою ризику; визначення керівника та необхідних ресурсів; визначення графіка, запланованих результатів і відповідного рівня прийняття рішень для процесу управління ризиками.

Цілісне і раціональне управління ризиками сумісного виробництва в мультипродуктовому середовищі дозволяють виробникам ЛЗ:

- формалізувати програму дій для реалізації технічних рішень, організаційних заходів і механізмів контролю, спрямованих на мінімізацію ризиків перехресної контамінації;
- верифікувати сумісність номенклатури отриманих ЛЗ, модель організації і режиму виробництва на відповідність нормативам прямої дії та існуючим регуляторним очікуванням;
- визначити обсяги, зміст і формат валідаційного супроводу Проекту створення сумісного виробництва;
- сформувати пакет документів для проведення експертизи Проекту на відповідність GMP і ICH;
- досягти балансу ризик-вигода, операційної гнучкості та окупності інвестицій;



- розвивати культуру прийняття рішень на основі оцінки ризиків і наукового підходу;
- оцінювати і транслювати бізнес-ризиків для можливих фінансових збитків, призупинення поставок продукту/бізнес-процесу, підризу репутації і падіння капіталізації компанії/торгової марки, неефективного використання ресурсів внаслідок виявлення на ринку крос-контамінованого продукту;
- обґрунтувати наукові підходи до організації виробництва в межах реалізації Проекту створення сумісного виробництва парентеральних ЛЗ.

У межах проекту створення сумісного виробництва генеричних ЛЗ оцінка сумісності продуктів повинна включати: попередню оцінку ризиків; формалізовану оцінку ризиків і розробку превентивних заходів; перевірку ефективності заходів по результатах їх впровадження.

Попередня оцінка ризиків повинна здійснюватися при формуванні завдання на проектування нового виробництва або реконструкцію діючого. Умовою її проведення повинна бути консолідація актуальної інформації, яка здійснюється за алгоритмом, наведеним на рис. 1.

Отже, перший етап проведення оцінки сумісності отриманих парентеральних ЛЗ і оцінки пов'язаних з цим ризиків передбачає визначення, розміщення і обґрунтування масштабів виробництва.

Другий етап включає проведення маркетингових досліджень і визначення: препаратів порівняння; очікуваних обсягів продажу; розміру серій; ринків збуту; регуляторних обмежень.

На третьому етапі необхідне визначення і проведення аналізу фармакологічних, токсикологічних і фізіологічних проявів діючих і допоміжних речовин з вираженою шкідливою дією за такими параметрами: терапевтичні дози; біодоступність залежно від способу введення; органи та мішені; показання та протипоказання до медичного застосування; характер побічних реакцій організму, гострий хронічний перебіг; зворотність дії; індивідуальна непереносимість, гіперчутливість, сенсibiliзація; токсичність; мутагенність/терагогенність/карциногенність; репродуктивна токсикологія. Накопичення наведеного масиву даних дозволить оцінити для визначених суб'єктів перехресної контамінації ступінь загрози їх неналежного прийому.

Четвертий етап передбачає визначення фармацевтичних характеристик продукту – об'єкту перехресної контамінації за наступними параметрами: спосіб введення; терапевтичні дози – добове споживання; тривалість курсу лікування; популяційні групи (вік, стать, фармакогенетика і т. п.).

На п'ятому етапі повинні визначатися фізичні і технологічні характеристики діючих, агресив-

них допоміжних речовин, напівпродуктів і готової продукції: зовнішній вигляд; агрегатний стан; концентрація; щільність; розчинність; змочуваність, когезійні та електростатичні властивості; стійкість молекули до руйнування; розмір кристалів/часток; диспергованість; плинність; тара, що постачається.

Наступним (шостим) етапом попередньої оцінки ризиків є визначення особливостей процесів/операцій за такими параметрами: пілотування; експозиція (закритий чи відкритий процес); масштаб, тривалість і періодичність операції/експозиції; споживання/виділення енергії; температура/тиск; рутинна/нестандартна ситуація; залежність від майстерності і кваліфікації оператора; спосіб трансферу між стадіями; міжопераційний контроль.

На сьомому етапі повинна проводитися ідентифікація носіїв (пил, газ, частки, випарювання, бризки, організми) і причин (переплутування з чужорідним продуктом, залишки на контактних поверхнях, механічний перенос, повітряне попадання, контамінація).

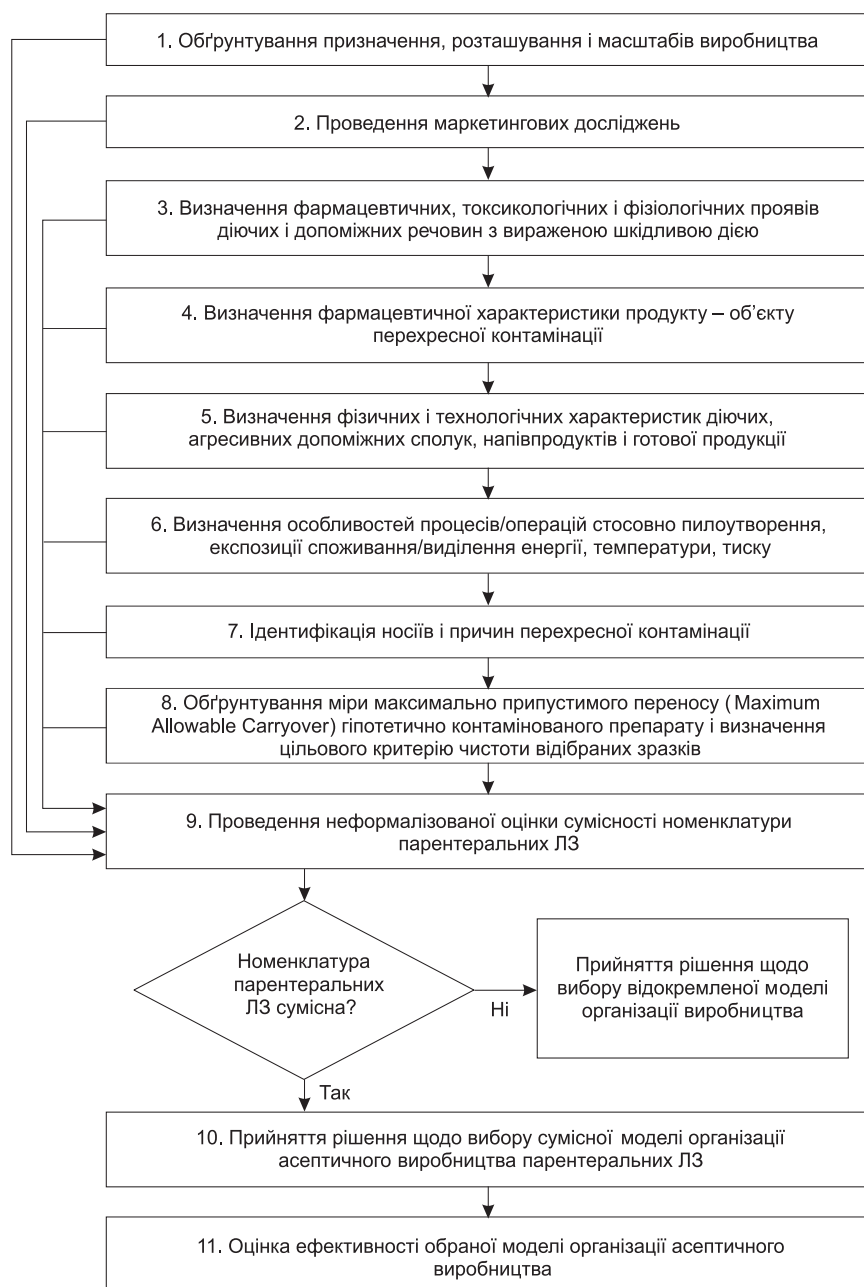
Восьмий етап пов'язаний з обґрунтуванням міри максимально припустимого переносу (MAC – Maximum Allowable Carryover), тобто визначенням того, наскільки чистим повинно бути виробництво для переходу на наступний ЛЗ, а точніше визначення того, яка кількість речовини, що залишилася після видалення, переміщується до серії наступного продукту, все ще буде визнаватися безпечною для потенційного кінцевого споживача.

Далі здійснюється оцінка сумісності номенклатури парентеральних ЛЗ і приймається рішення щодо вибору відокремленої чи сумісної моделі організації асептичного виробництва. На останньому етапі оцінюється ефективність обраної моделі організації асептичного виробництва ЛЗ.

За результатами попередньої оцінки ризиків у подальшому проводиться їх формалізована оцінка для визначення факторів і джерел виникнення ризиків, оцінки величини ризиків і напрацювання системи заходів для їх зниження.

Вихідні знання щодо продукту і розуміння процесу, декомпозиція технологічних і допоміжних операцій в контексті планових рішень і передбачуваного набору обладнання дозволяють ідентифікувати найбільш ймовірні джерела, носії, шляхи і умови міграції потенційних крос-контамінантів, а також розробляти релевантні заходи, спрямовані на мінімізацію вказаних факторів.

Формалізовану оцінку ризиків критичних операцій сумісного виробництва парентеральних препаратів доцільно здійснювати за алгоритмом, представленим на рис. 2.



**Рис. 1.** Запропонований алгоритм попередньої оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних ЛЗ

З метою ідентифікації ризиків перехресної контамінації парентеральних ЛЗ в умовах їх сумісного виробництва використано експертний метод. Анкетне опитування проводилося серед 57 експертів, які є фахівцями у сферах управління якістю та управління проектами (в тому числі практики, науковці і викладачі вищих навчальних медичних (фармацевтичних) закладів).

Для визначення критичних стадій щодо ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ експертам було запропоновано обрати найбільш зна-

чущі серед таких стадій: відбір і контроль проб напівфабрикатів (1); приготування розчину (2); перемішування (3); стерильна фільтрація (4); термічна стерилізація препарату в ампулах (5); завантаження діючої речовини (6); завантаження діючої речовини (7); очищення блоку формуляції (8); очищення зважувального інвентаря (9).

Результати опитування представлені на рис. 3. Таким чином, до критичних стадій ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ більшість експертів віднесла завантаження діючої речовини

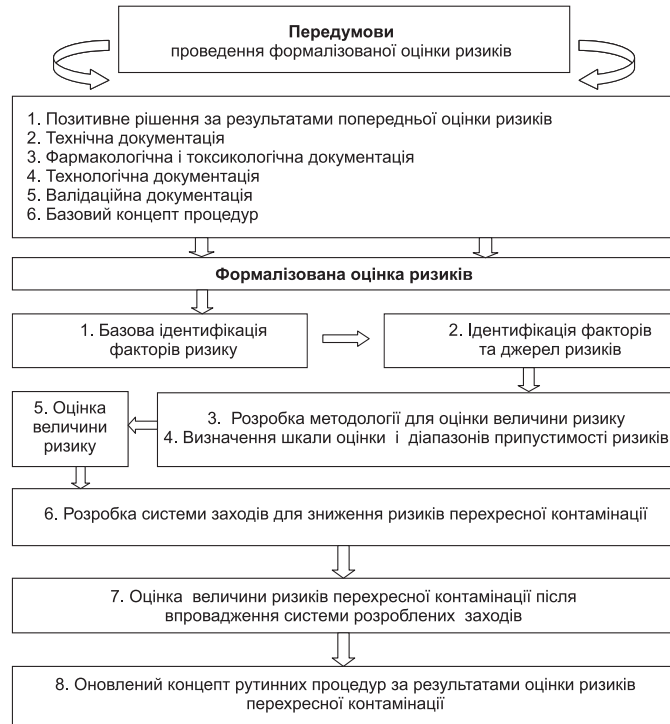


Рис. 2. Алгоритм формалізованої оцінки ризиків перехресної контамінації

(96,36 % експертів), очищення блоку формуляції (89,09 %), зважування діючої речовини (83,64 %) та очищення зважувального інвентарю (78,18 %).

З метою оцінки найбільш суттєвих факторів ризику в умовах сумісного виробництва високоактивних ЛЗ експертам було запропоновано оцінити значущість таких факторів ризику, як: наявність у номенклатурі ЛЗ, крос-контамінація якими обумовлює негативні наслідки для інших ЛЗ ( $X_1$ ); змішування матеріальних потоків ( $X_2$ ); заміна діючих допоміжних речовин, напівпродуктів, готової продукції ( $X_3$ ); неналежний рівень підготовки персоналу ( $X_4$ ); неналежний рівень регламентації процесів і операцій в умовах сумісного виробництва ( $X_5$ ); невідповідність параметрів технологічного процесу умовам сумісного виробництва ( $X_6$ ).

За результатами анкетування, наведеними на рис. 4, можна зробити висновок, що найбільш вагомими факторами ризику, на думку експертів, є: наявність у номенклатурі ЛЗ, крос-контамінація якими обумовлює негативні наслідки для інших ЛЗ (100 % експертів); заміна діючих допоміжних речовин, напівпродуктів, готової продукції (94,74 %); змішування матеріальних потоків (92,98 %).

Для виявлення основних джерел ризиків для перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ експертам було запропоновано оцінити такі джерела ризиків: повітряні потоки ( $Y_1$ ); персонал ( $Y_2$ ); матеріал у контакті з продуктом ( $Y_3$ ); поверхня обладнання ( $Y_4$ ); документація ( $Y_5$ ). Результати анкетування представлені на рис. 5.

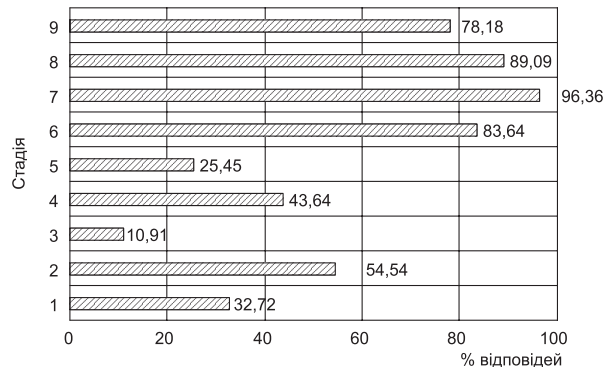
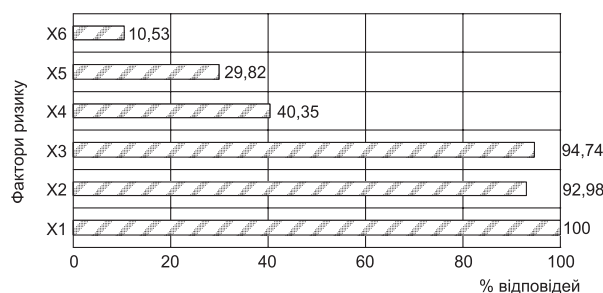
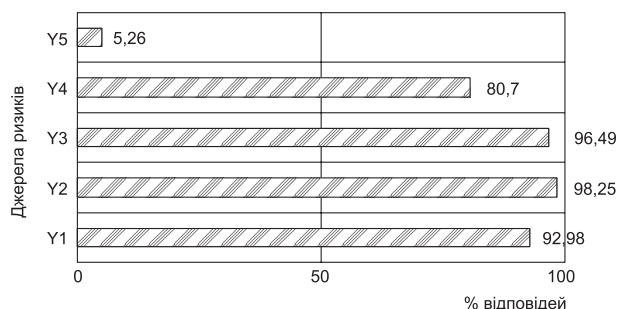


Рис. 3. Результати експертної оцінки значущості критичних стадій щодо ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ



**Рис. 4.** Результати експертної оцінки значущості факторів ризику в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ



**Рис. 5.** Результати експертної оцінки значущості джерел виникнення ризиків для перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ

За даними рис. 5 було визначено, що найсуттєвішими джерелами ризиків для перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ є: матеріал у контакті з продуктом (96,49 % експертів); повітряні потоки (92,98 %); поверхня обладнання (67,3 %).

Виявлені критичні стадії, фактори та джерела виникнення ризику перехресної контамінації дозволяють у подальшому визначити контрольні точки для оцінки ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ і розробити систему необхідних заходів, спрямованих на їх зниження.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Таким чином, грамотна інтерпретація регуляторних вимог, докладне вивчення існуючих виробничих практик провідних фармацевтичних компаній; раціоналізм і гнучкість при виборі проектних організаційних і технічних рішень;

виготовлення, будівництво і установка обладнання з врахуванням вимог належного інжинірингу; застосування сучасних інструментів кваліфікації і валідації на стадії організації і запуску комерційного циклу – це головні умови, які дозволять вітчизняним підприємствам впроваджувати міжнародні стандарти фармацевтичної асептики з мінімальними інвестиційними витратами і втратами, що в свою чергу, сприятиме забезпеченню доступності вітчизняних ЛЗ при досягненні належного рівня їх якості.

До перспектив подальшого дослідження належить ідентифікація і оцінка ризиків за виявленими контрольними точками, побудова діаграми Ісікави для виявлення причинно-наслідкових зв'язків забруднення повітря та поверхонь в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ і розробка системи заходів, спрямованих на запобігання і зниження ризиків перехресної контамінації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гой, А. М. Концептуальні підходи до визначення методології проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків / А. М. Гой, Г. Л. Воскобойнікова, Н. В. Гапон // Фармаком. – 2016. – № 2. – С. 63–70.
2. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.2:2011. – К. : МОЗ України, 2011. – 35 с.
3. Помещения и зоны фармацевтического предприятия – проектирование, монтаж, эксплуатация [Электронный ресурс] // Фармац. отрасль. – 2010. – № 1 (18). – Режим доступа : [http://archive.promoboz.com/n1\\_18/12-13.pdf](http://archive.promoboz.com/n1_18/12-13.pdf)



4. Спицкий, О. Р. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства [Электронный ресурс] / О. Р. Спицкий. – Режим доступа : <http://www.medbusiness.ru/440.php>
5. Костюк, Г. В. Впровадження принципів проектного менеджменту на фармацевтичних підприємствах України / Г. В. Костюк, В. О. Лебединець // Сьогодні та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукр. конгр. 16–19 квіт. 2008 р. – Х. : НФаУ, 2008. – С. 535–536.
6. Лебединець, В. А. Анализ актуальности интегрированных систем менеджмента в фармации / В. А. Лебединець, А. В. Бурсаков // Провизор. – 2008. – № 17. – С. 26–28.
7. Bart, J. 10 golden rules of project risk management / J. Bart. – PROGET SMART, 2010. – Available at : <https://www.projectsmart.co.uk/10-golden-rules-of-project-risk-management.php>
8. Лысенко, И. И. Валидация процесса заполнения (Media Fill Test – MFT) лекарственных средств парентерального введения / И. И. Лысенко // Фармац. отрасль. – 2012. – № 1 (30). – С. 92–93.
9. EMEA : White Paper, In Response to the EMEA's Concept Paper. Dealing with the Need for Updated GMP Guidance Concerning Dedicated Manufacturing Facilities in the Manufacture of Certain Medicinal Products. – Available at : [http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developements/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developements/index_en.htm)
10. Risk–MaPP : Manging the risk of cross contamination / S. Wilkins // Doc. Ref. EMEA/INS/GMP. – 2008. – Vol. 5. – Doc. № 14529.

## REFERENCES

1. Hoy, A. M., Voskoboinikova, H. L., Hapon, N. V. (2016). *Farmakom*, 2, 63–70.
2. *Nastanova ST–N MOZU 42–4.2:2011. Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)*. (2011). Kyiv: MOZ Ukrainy, 35.
3. Pomeshcheniia i zony farmatsevticheskogo predpriiatia – proektirovanie, montazh, ekspluatatsiia. (2010). *Farmatsevticheskaia otrasl*, 1(18). Available at: [http://archive.promoboz.com/n1\\_18/12–13.pdf](http://archive.promoboz.com/n1_18/12–13.pdf)
4. Spitskii, O. R. *Provedenie analiza riskov pri proektirovanii i validatsii farmatsevticheskogo proizvodstva*. Available at: <http://www.medbusiness.ru/440.php>
5. Kostiuk, H. V. (2008). *Vprovadzhennia pryntsyviv proektynoho menedzhmentu na farmatsevtichnykh pidpriemstvakh Ukrainy. Sohodennia ta maibutnie farmatsii*. Kharkiv: NFaU, 535–536.
6. Lebedinets, V. A., Bursakov, A. V. (2008). *Provisor*, 17, 26–28.
7. Bart, J. (2010). *10 golden rules of project risk management*. PROGET SMART. Available at: <https://www.projectsmart.co.uk/10-golden-rules-of-project-risk-management.php>
8. Lysenko, I. I. (2012). *Farmatsevticheskaia otrasl*, 1 (30), 92–93.
9. EMEA: *White Paper, In Response to the EMEA's Concept Paper. Dealing with the Need for Updated GMP Guidance Concerning Dedicated Manufacturing Facilities in the Manufacture of Certain Medicinal Products*. Available at: [http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developements/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developements/index_en.htm)
10. Wilkins, S. (2008). Risk–MaPP: Manging the risk of cross contamination. *Doc. Ref. EMEA/INS/GMP*, 5, Doc. № 14529.

Адреса для листування:

61140, м. Харків, вул. О. Невського, 18.

Тел. (057) 771-81-47. E-mail: [kaf.yep@nuph.edu.ua](mailto:kaf.yep@nuph.edu.ua).

Національний фармацевтичний університет

Гой А. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-9068-6218>)Посилкіна О. В. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4529-4332>)Деренська Я. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7428-6249>)Борщевська М. І. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7840-0096>)

Надійшла до редакції 08.08.2017 р.