

УДК 615.12:615.072

РИЗИК-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД У ВИРОБНИЦТВІ «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА 18F, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ»**В.В. Качанюк**, старший викладач кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

Резюме. *Наведені результати досліджень по визначенню критичних контрольних точок для здійснення рутинного контролю під час технологічного процесу виробництва «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій», розроблення коригувальних та запобіжних дій і визначення об'єму валідаційних досліджень.*

Ключові слова: *радіофармацевтичний препарат, ПЕТ-дослідження, ризик, Фтордезоксиглюкоза 18F, забезпечення якості.*

Вступ. З розвитком ядерної медицини в Україні виникла потреба у виробництві радіофармацевтичного препарату «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій (ФДГ)», який застосовується для діагностики онкологічних захворювань за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ-досліджень) [1], [2].

Першочерговим завданням для організації асептичного виробництва ФДГ є впровадження ризик-менеджменту, як невід'ємної частини фармацевтичної системи якості (ФСЯ), для забезпечення якості на всіх етапах виробництва відповідно до вимог СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості» [3], [4]. Особливо важливу роль в системі управління якістю при виробництві ФДГ посідають наступні процеси ризик-менеджменту:

розробка ефективних письмових методик, для спільного розуміння порядку виконання стадій технологічного процесу виробництва ФДГ;

ідентифікація і зниження потенційних ризиків, які пов'язані з радіаційною безпекою і забезпеченням стерильності лікарського засобу до прийнятного рівня та контролю якості РФП у всіх критичних точках технологічного процесу;

своєчасне виявлення відхилень у ході технологічного процесу та адекватне реагування на них;

забезпечення виконавців достатньою інформацією для виконання своїх функціональних обов'язків;

забезпечення узгодженості дій різних виконавців в ході технологічного процесу та у випадку аварійних ситуацій.

Система управління ризиками для якості в фармацевтичному виробництві в своєму розпорядженні має широкий, добре опрацьований інструментарій. Зокрема, для належного виробництва стерильного ФДГ в асептичних умовах застосовуються основні та допоміжні методи управління ризиками для якості, одним з основних інструментів управління ризиками є НАССР [5], [6].

НАССР Hazard analysis and critical control points (аналіз ризиків і критичні контрольні точки) - це концепція, що передбачає систематичну ідентифікацію, оцінку і управління небезпечними факторами, що впливають на безпеку застосування лікарських засобів. Даний метод дає змогу забезпечити контроль на всіх етапах виробництва ФДГ, у будь-якій точці виробничого процесу, від отримання сировини до випуску готової продукції, транспортування, зберігання, дистрибуції та утилізації РФП, де існує ймовірність виникнення небезпечної ситуації. Цей метод допомагає заздалегідь прогнозувати можливі ризики, які мають вплив на безпеку персоналу, який бере участь в технологічному процесі, і пацієнтів, яким надають медичну

послугу з ПЕТ-діагностики, для контролю ризиків визначаються критичні контрольні точки і заходи для зниження ризику (наприклад, рутинний контроль виробничого процесу, верифікація, міжопераційний контроль якості і т.д).

Мета. За допомогою методу управління ризиками з якості НАССР проаналізувати негативний вплив фізичних, хімічних і біологічних небезпечних факторів на якість ФДГ та визначити критичні контрольні точки для розроблення коригувальних і запобіжних дій (CAPA – Corrective Action and Preventive Action), виконання рутинного контролю під час технологічного процесу та/або планування об’єму валідаційних досліджень.

Матеріали і методи дослідження. У роботі наведені результати дослідження по визначенню критичних контрольних точок для виконання рутинного контролю під час технологічного процесу виробництва ФДГ та планування об’єму валідаційних досліджень.

Аналіз ризиків для якості у виробництві ФДГ здійснювався методом НАССР:

за допомогою блок-схеми технологічного процесу група аналізу ризиків (ГАР) проаналізувала технологічний процес виробництва ФДГ від стадії отримання

сировини і витратних матеріалів до передачі діагностичного матеріалу замовнику з зазначенням контрольних критичних точок.

застосовуючи всю доступну інформацію про ФДГ: опис, реєстр ризиків, інформацію про використання, статистику про побічні дії, протипокази до застосування, вимоги до радіаційної безпеки.

Результати дослідження та їх обговорення. Первинну оцінку фізичних, хімічних і біологічних небезпечних факторів ГАР проводили на основі розуміння технологічного процесу виробництва ФДГ, оцінки ризиків для якості, беручи до уваги особливості лікарського засобу, такі як: виробництво в асептичних умовах, використання ФДГ до отримання результатів лабораторного аналізу за показником «стерильність», радіаційний вплив на виробничий персонал та інші.

Наступним важливим етапом даного дослідження є розробка карти аналізу небезпечних чинників, яка містить наступну інформацію: визначення можливих небезпечних факторів при виробництві ФДГ (біологічних, фізичних, хімічних), в результаті дії яких існує потенційна загроза негативного впливу на лікарський засіб (табл. 1).

Таблиця 1

Карта аналізу небезпечних факторів при виробництві ФДГ

Етап	Небезпечний фактор	Причина виникнення	Серйозність (S) бал	Ймовірність (P) бал	Виявлення (D) бал	Ступінь ризику	Гранично допустимі рівні (ГДР)	Обґрунтування ГДР	Заходи управління
Отримання вихідної сировини і матеріалів	Б (біологічний) • порушення стерильності	порушення герметичності первинного пакування	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність	специфікації на вихідну сировину (СПЦ)	аудит постачальників в сировини і матеріалів.
Зберігання сировини і матеріалів	Ф (фізичний) • вихід температури в зоні зберігання за встановлені межі	невідповідність у роботі системи HVAC, та/або моніторингу мікроклімату складських приміщень вимогам GMP	9	6	7	378 (високий ризик)	температурні вимоги у відповідності до маркування виробника	специфікації на вихідну сировину (СПЦ)	Кваліфікація системи HVAC, рутинний моніторинг температурних умов зберігання в онлайн-режимі.

Продовження табл. 1

Підготовка до виробництва	Ф (фізичний): • перевищення рівнів механічних і мікробіологічних часток в робочій зоні; • невідповідний перепад тиску між різними класами чистоти. Б (біологічний) – мікробіологічне забруднення.	невідповідність у роботі системи HVAC, та/або моніторингу механічних/біологічних часток з ілюстрації GMP	9	7	8	504 (високий ризик)	регламентований рівень механічних і біологічних часток Перепад тиску: 10-15 Па	вимоги GMP до допустимих рівнів механічних і мікробіологічних часток в чистих приміщеннях	Періодична кваліфікація чистих приміщень, рутинний моніторинг механічних і біологічних часток під час технологічного процесу, мікробіологічної чистоти, перепаду тиску між різними класами чистоти.
<i>Підготовка картриджів ОМА</i>	Ф (фізичний) – невідповідний час осушення картриджа; • невідповідний тиск при осушенні картриджа.	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	15 хвилин 140–270 кПа (20–40 фунтів на кв. дюйм)	вимоги технологічної інструкції (умови підготовки картриджів)	контроль часу і тиску при осушенні картриджів.
<i>Підготовка іонообмінної смоли і олійних колонок</i>	Ф (фізичний): • невідповідний час зберігання підготовленої іонообмінної смоли; • невідповідний температурний режим зберігання іонообмінної смоли.	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	14 днів 2 -8° С	вимоги технологічної інструкції (умови зберігання картриджів)	контроль термінів зберігання, моніторинг температурно режиму
<i>Підготовка очисних колонок безпосередньо перед встановленням</i>	Ф (фізичний): • недостатнє промивання водою	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	7	8	504 (високий ризик)

Продовження табл. 1

Завантаження флаконів з реактивними	Ф (фізичний): • порушення стерильності; • порушення послідовності розміщення реактивів.	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність, радіохімічна чистота	вимоги технологічної інструкції	контроль зі сторони старшого радіохіміка
Підготовка і передача в зону розливу стерильних флаконів, набору для розливу	Б (біологічний): • порушення стерильності	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність	вимоги технологічної інструкції	контроль зі сторони старшого радіохіміка
Щодо ініціалізації модуля Explora FDC ₁ для першого циклу синтезу	Ф (фізичний) • відхилення у сценарії ініціалізації	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	послідовність кроків виконання ініціалізації модуля Explora FDC ₁	вимоги технологічної інструкції	контроль зі сторони старшого радіохіміка
Автоматичне очищення модуля	Ф (фізичний): • перекрестна контамінація	помилка радіохіміка	9	7	8	504 (високий ризик)	45 хвилин	вимоги технологічної інструкції	самоконтроль здійснення очищення модуля
Отримання двочасових речовин	Ф (фізичний) • радіоактивність діючої речовини	зниження мішени, низький протекційний струм	3	2	2	1,2 (низький ризик)	вимоги технологічної інструкції	вимоги технологічної інструкції	рутинний автоматичний контроль в ході бомбардування мішеней
Хімічний синтез	Ф (фізичний): • невідповідний потік азоту в передній панель гарячої камери; • втрата загальної радіоактивності розчину.	помилка радіохіміка : недостатня подача азоту для переносу активності	9	7	8	504 (високий ризик)	умови хімічного синтезу	вимоги технологічної інструкції	рутинний автоматичний контроль в ході хімічного синтезу Щоденне технічне обслуговування модуля синтезу: • Перевірка ушілюючих кілець, реакційної смісності на відсутність пошкоджень. • Контроль наповнення сміссті для зливу відходів.
Відхилка води	Ф (фізичний): • невідповідний температурний режим упаровування.	помилка в сценарії синтезу	9	7	8	504 (високий ризик)	140°C	вимоги технологічної інструкції (умови упаровування)	

Продовження табл.1

<i>Виробництво проміжного радіофармацевтичного продукту</i>	Ф (фізичний): • невідповідний температурний режим радіофторировання.	помилка в сценарії синтезу	9	7	8	504 (високий ризик)	90° С	вимоги технологічної інструкції (температурні умови радіофторировання)	
<i>Гідроліз при кислотному каталізі</i>	Ф (фізичний): • невідповідний температурний режим нижнього і верхнього повітряного нагрівача під час гідролізу; • невідповідний час проведення гідролізу	помилка в сценарії синтезу	9	7	8	504 (високий ризик)	температура нижнього повітряного нагрівача - 160° С; Температура верхнього повітряного нагрівача - 90° С. Час проведення гідролізу приблизно 8 хв.	вимоги технологічної інструкції (умови гідролізу)	
<i>Очищення і нейтралізація розчину</i>	Ф (фізичний) – • перевищення допустимого рівня неполярних побічних продуктів	очисні колонки неналежної якості	9	7	9	567 (високий ризик)	нейтралізація кислоти, видалення комплексу (К/К 2.2.2.+); для видалення фторид-іонів [18F], які не прореагували	у відповідності до ДФУ (2.2.27; (2.2.29))	
Стерилізувача фільтрація і розлив у флакони	Б (біологічний): • порушення стерильності розчину.	пошкодження щільності стерилізуючого фільтру, високе біоавантаження на фільтр, неналежна підготовка ламінарного потоку повітря в зоні розливу; використання нестерильних флаконів, набору для розливу.	9	7	8	504 (високий ризик)	щільність фільтра; стерильність флаконів і набору для розливу; кількість часток: 0.5 мкм – 3 520; 5 мкм – 20; КУЕ - ? 1	вимоги технологічної інструкції	рутинний контроль щільності стерилізуючого фільтра; періодичне проведення МГТ

Продовження табл. 1

Відбір проби	Б (біологічний) • мікробіологічна контамінація.	Відхилення під час відбору проби	9	7	8	504 (високий ризик)	стерильність	вимоги СОП	періодичне навчання персоналу
Контроль якості	Ф (фізичний) • недостоірність отриманих результатів.	здійснення контролю якості не валідованими аналітичними методиками	2	4	2	16 (низький ризик)	достовірність отриманих результатів КЯ	Вимоги стандартів GMP і ISO 17 025	валідація і верифікація методик; міжлабораторна валідація аналітичних методик
Доставка, транспортування	Ф (фізичний) • час доставки, транспортування перевищує допустимі норми.	поломка транспортного засобу; завантаженість доріг	9	7	8	504 (високий ризик)	свочасність доставки, радіаційна безпека	час транспортування	свочасне технічне обслуговування транспортного засобу; періодичний технічний огляд; планування часу і маршрута доставки ФДГ.

При розробці плану–НАССР ГАР було проаналізовано технологію виробництва ФДГ та складено блок-схему, а також здійснено опис основних показників ФДГ, таких як: склад ФДГ, основні характеристики, показники безпеки, маркування, термін і умови зберігання, спосіб застосування, умови транспортування, спосіб реалізації, протипокази до застосування, взаємодія з іншими лікарськими засобами та гарантії виробника.

За допомогою методу НАССР були виявлені і взяті під постійний контроль всі ідентифіковані критичні контрольні точки (ККТ) у виробництві ФДГ, тобто ті етапи виробництва, на яких відхилення від технологічних і санітарних норм можуть призвести до погіршення якості лікарського засобу, що в свою чергу становить небезпеку для пацієнтів, які отримують медичну послугу з ПЕТ-діагностики.

Крім цього, за допомогою методу НАССР були досягнуті такі показники як: підвищення сталості технологічного процесу виробництва ФДГ, забезпечення якості діагностичного лікарського засобу, підвищення безпеки застосування ФДГ за рахунок упорядкування робіт з управління ризиками при виробництві, транспортуванні, зберіганні і реалізації;

сприяння в проведенні інспекції регуляторного органу та зовнішнього аудиту за дотриманням обов'язкових вимог в процесі виробництва внаслідок визначення обґрунтованого реєстру критичних контрольних точок в технологічному процесі і способу їх моніторингу. Проаналізувавши причину виникнення небезпечних факторів та встановивши гранично допустимі рівні небезпечних факторів, було здійснено ранжування ризиків. Для усунення чи зниження ризиків розроблені заходи управління.

В результаті отриманих даних, а саме для ризиків високого рівня, було розроблено план-НАССР, який відображає критичні контрольні точки при виробництві ФДГ і вимагає розроблення коригувальних і запобіжних дій.

Для критичних етапів виробництва розроблений особливий комплекс заходів, що включає посилений рутинний моніторинг при виробництві ФДГ на визначених етапах, корекцію і коригувальні дії, у випадку реалізації потенційних ризиків, чітко встановлені особи, відповідальні за виконання коригувальних дій, моніторингу та верифікації, а також визначено необхідні підтверджуючі записи для реєстрації даних (табл. 2).

План – НАССР для виробництва Фтордезоксиглюкози 18F

Етап	Небезпечний фактор	КТК	Регламентуюча документація	ГДР	Моніторинг (хто? коли?)	Корекція і коригувальні дії (що? і хто?)	Верифікація (що? і хто?)	Рестрація даних
Отримання вхідної сировини і матеріалів	Б (біологічний) • порушення стерильності	КТК 1	СОП	стерильність	радіофармацевт – провізор; під час вхідного контролю якості	-	Уповноважена особа здійснює контроль виконання вимог	«Журнал проведення вхідного контролю»; «Протокол лабораторного аналізу сировини»
Зберігання сировини і матеріалів	Ф (фізичний) - вихід температурного режиму за допустими межі	КТК 2	СОП	температурні умови у відповідності з маркуванням виробника	радіофармацевт – провізор; рутинний контроль температури та відносної вологості складу зберігання сировини і матеріалів.	процедура управління відхиленнями. Провізор-радіофармацевт.	Уповноважена особа здійснює контроль виконання вимог	Результати проведення моніторингу умов зберігання ресетрують в «Журнал контролю мікроклімату»; «Протокол відхилень»
Підготовка до виробництва	Ф (фізичний) Б (біологічний); • перевищення норми механічних і мікробіологічних часток у робочій зоні; • невідповідний перепад тиску між різними класами чистоти.	КТК 3	СОП, технологічні інструкції	допустимий рівень механічних і біологічних часток Перепад тиску: 10-15 Па	радіохімік здійснює контроль в онлайн режимі PMS	заміна HEPA-фільтрів, сантарія обробка повітряпроводів, інженер-вентиляційник	Радіофармацевт-провізор здійснює контроль виконання вимог	Результати моніторингу механічних часток, мікробіологічної чистоти, перепаду тиску ресетрують в «Протокол контролю часток» і технологічних інструкціях
Шляхова картриджів <i>QMA</i>	Ф (фізичний) – недостатній час для осушення картриджу; • невідповідний тиск під час осушення картриджа.	КТК4	СОП, Технологічні інструкції	15 хвилин 140—270 кПа (20—40 фунтів на кв. дюйм)	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	провести повторну підготовку картриджів	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол підготовки картриджів»

Продовження табл.2

<u>Підготовка іонообмінної смоли</u>	Ф (фізичний): • невідповідний термін зберігання приготовленої іонообмінної смоли; • невідповідний температурний режим зберігання іонообмінної смоли.	КТК5	СОП, Технологічні інструкції	14 днів 2 - 8° С	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол обліку і підготовки іонообмінної смоли»; «Протокол моніторингу температури в зоні зберігання»
<u>Підготовка очисних колонок безпосередньо перед встановленням</u>	Ф (фізичний): • недостатнє промивання водою	КТК6	СОП, Технологічні інструкції	20 мл стерильної води	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Журнал обліку підготовки очисних колонок»
<u>Встановлення флаконів з реактивами</u>	Б (біологічний) • порушення стерильності; Ф (фізичний): • порушення послідовності розміщення реагентів.	КТК7	СОП, Технологічні інструкції	стерильність, радіохімічна чистота	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	Технологічні інструкції
<u>Підготовка і передача в лоток розливів стерильних флаконів, набору для розливу</u>	Б (біологічний): • порушення стерильності.	КТК8	СОП, Технологічні інструкції	стерильність	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	Технологічні інструкції, СОП
<u>Щоденна ініціалізація модуля Expro FDG₄ для першого циклу синтезу</u>	Ф (фізичний) • відхилення у сценарії ініціалізації	КТК9	СОП, Технологічні інструкції	Послідовність кроків виконання ініціалізації модуля Expro FDG ₄	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	Технологічні інструкції
<u>Автоматичне очищення модуля</u>	Ф (фізичний): • перекресна • контамінація	КТК 10	СОП, Технологічні інструкції	45 хвилин	радіохімік здійснює систематично самоконтроль	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	Технологічні інструкції

Хімічний синтез	Ф (фізичний): ● невідповідний потік азоту в передній панелі гарячої камери; ● втрата загальної радіоактивності розчину.	КТК 11	СОП, Технологічні інструкції	у відповідності до вимог технологічної інструкції	радіохімік виконує контроль в онлайн режимі	виконати хімічний цикл синтезу повторно	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	Ресурють дані в «Протокол контролю температури, часу і потік азоту при хімічному синтезі»
<i>Відсонка води</i>	Ф (фізичний): ● невідповідний температурний режим управління.	КТК 12	СОП, Технологічні інструкції	140°С	Радіохімік здійснює щоденне технічне обслуговування модуля синтезу; Процедура щоденного технічного обслуговування: ● перевірка ущільнюючих кілець реакційної ємності на втектність ● контроль пошкодження ● контроль наповнення ємності для збору відходів.	провести хімічний цикл синтезу повторно	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Журнал технічного обслуговування обладнання»; «Протокол відхилень».
<i>Виробництво проміжної радіофармацевтичного продукту</i>	Ф (фізичний): ● невідповідний температурний режим радіофторування.	КТК 13	СОП, Технологічні інструкції	90°С	радіохімік здійснює контроль в онлайн режимі	провести хімічний цикл синтезу повторно	старший радіохімік здійснює контроль виконання вимог	«Протокол відхилень»
<i>Гідроліз при кислотному каталізі</i>	Ф (фізичний): ● невідповідний температурний режим нижнього і верхнього повітряного нагрівача під час гідролізу; ● невідповідний час проведення гідролізу	КТК 14	СОП, Технологічні інструкції	температура нижнього повітряного нагрівача - 160°С. Температура верхнього повітряного нагрівача - 90°С. Час проведення гідролізу	радіохімік здійснює контроль в онлайн режимі	провести хімічний цикл синтезу повторно; рекваліфікація виробничого обладнання	Уповноважена особа	«Протокол відхилень»; «Звіт з кваліфікації обладнання».

Продовження табл.2

<u>Очищення і нейтралізація розчину</u>	Ф (фізичний) – перевищення допустимого рівня розчинників Б (біологічний): ● порушення стерильності розчину.	КТК 15	СОП, Технологічні інструкції	показник «Радіохімічна чистота»	радіохімік контролю якості	виконати повторно тест за показником «Радіохімічна чистота»	начальник ВКЯ	«Аналітичний листок»
Стерилізуюча фільтрація і розлив у флакони	● порушення стерильності розчину.	КТК 16	СОП, Технологічні інструкції	цілісність фільтра; стерильність флаконів і набору для розливу	радіохімік виконує контроль у відповідності до СОП	контроль цілісності фільтра; контроль механічних і біологічних часток в онлайн режимі	Уповноважена особа	«Технологічні інструкції»; «Протокол відхилень»
Відбір проби	Б (біологічний) -мікробіологічна контамінація.	КТК 17	СОП, Технологічні інструкції	стерильність	радіохімік здійснює самоконтроль у відповідності до СОП	провести повторно відбір проби	старший радіохімік	«Аналітичний листок»; Технологічні інструкції.
Доставка, транспортування	Ф (фізичний) час транспортування перевищує допустимий час доставки.	КТК 18	ВИМОГИ МАТATE	свочасність доставки, радіаційна безпека.	керівник відділу радіаційної безпеки	позапланове технічне обслуговування транспортного засобу, коригування маршруту доставки.	керівник РБ	«Журнал технічного обслуговування транспортного засобу», «Маршрутний лист».

Висновки

Система управління ризиками для якості методом НАССР має попереджувальний характер і націлена на запобіжні дії для забезпечення належної якості лікарських засобів. Відхилення від критичних меж будуть виникати, отже, необхідно мати план, який гарантує, що ці відхилення не призведуть до зниження безпеки лікарських засобів [7]. Заплановані дії щодо коригування допоможуть в цьому. ГАР за допомогою методу НАССР обґрунтувала важливість виконання запобіжних і коригувальних дій.

Щодо кожної ККТ група аналізу ризиків НАССР розробила план дій в разі відхилень, які персонал, що приймає участь у

технологічному процесі зобов'язаний виконувати при виникненні відхилень від критичних меж.

Тому, розроблений план-НАССР із детальним аналізом технології виробництва ФДГ та з урахуванням усіх вимог, дасть змогу не лише передбачити можливі ризики впливу біологічних, хімічних чи фізичних небезпечних факторів, а й попередити реалізацію потенційних ризиків за допомогою вчасного застосування запобіжних заходів та зменшити негативну дію небезпечних факторів до прийнятних рівнів, у випадках, коли ризик є високим і абсолютному усуненню не підлягає.

Література

1. Досвід впровадження та перші підсумки застосування позитронно-емісійної томографії у Всеукраїнському центрі радіохірургії / І.П. Семенів, Я.В. Кметюк, О.І. Москалець [та ін.]. - С. 88-92.
2. Радионуклідные технологии в медицине / А.П. Черняев, А.В. Белоусов, П.Ю. Борщеговская [та ін.]. - С 7-9.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». - С. 145-146.

4. ІЕС 31010:2009, Risk management – Risk assessment techniques focuses on risk assessment.

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості», С. 15-16.

6. Д.Р. Зоїдзе «Особливості ризик-менеджменту на фармацевтичних підприємствах».

7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», С.35.

Науковий рецензент доктор фармацевтичних наук, професор Шматенко О.П.