

УДК 615.032.07:615.21

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.17>

## ОЦІНКА РИЗИКІВ ПРИ РОЗРОБЦІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

**Шевченко В'ячеслав Олександрович,**

кандидат фармацевтичних наук,

доцент ЗВО кафедри технології ліків, стандартизації та сертифікації ліків

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

ORCID: 0000-0003-3078-1744

**Сагайдак-Нікітюк Ріта Василівна,**

доктор фармацевтичних наук,

завідувачка кафедри технології ліків, стандартизації та сертифікації ліків

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

ORCID: 0000-0002-9337-7741

**Захарко Наталія Володимирівна,**

кандидат фармацевтичних наук, доцент,

доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін

КЗВО «Рівненська медична академія»

ORCID: 0000-0003-1925-8485

Фармацевтична розробка передбачає оцінювання ризиків для якості кінцевого продукту, яке, своєю чергою, забезпечує отримання інформації про функціональні характеристики лікарського препарату залежно від зміни характеристик активних фармацевтичних препаратів, використовуваного обладнання тощо. До забезпечення якості лікарських препаратів використовують підходи «якість шляхом розробки» (Quality by Design) та «процесна аналітична технологія» (Process Analytical Technology). Мета роботи – розробити технологію виготовлення лікарського препарату з урахування обґрунтованих ризиків. Проведено первинну оцінку ризиків технологічного процесу, що дало змогу запланувати експериментальні дослідження для розробки технологічних параметрів приготування препарату та знизити всі встановлені ризиків до прийняттого рівня. Критичними показниками якості препарату визначено прозорість, рН, кількісний вміст диклофенаку натрію, кількісний вміст бензилового спирту, кількісний вміст натрію метабісульфіту, супровідні домішки, обсяг, що витягається, механічні включення, стерильність, бактеріальні ендотоксини. На підставі обґрунтованих ризиків проведено розробку технології виготовлення лікарського засобу з урахуванням властивостей активного фармацевтичного інгредієнту диклофенаку натрію та всіх допоміжних речовин, які входять до складу лікарського препарату. Визначено вплив технологічних параметрів приготування на критичні показники якості готового продукту. Проведено аналіз ризиків на всіх стадіях технологічного процесу, визначено можливість їх зниження до прийняттого рівня. Для усунення ризиків отримання неякісної продукції проведено дослідження взаємодії розчину диклофенаку натрію з матеріалом шлангів та матеріалом обладнання, який використовують при промисловому виробництві препарату. Після проведення експериментальних досліджень проведено повторну переоцінку ризиків з наданням обґрунтування зниження кожного ризику, стратегії контролю на всіх проміжних стадіях технологічного процесу отримання препарату.

**Ключові слова:** лікарський препарат, фармацевтична розробка, технологічний процес, змінні параметри, цільовий профіль якості, критичний показник якості, оцінка ризиків.

### **Shevchenko Vyacheslav, Sahaidak-Nikitiuk Rita, Zakharko Natalia. Risk assessment in the development of injectable drug manufacturing technology at the stage of pharmaceutical development**

Pharmaceutical development involves assessing the risks to the quality of the final product, which, in turn, provides information on the functional characteristics of the drug product depending on changes in the characteristics of active pharmaceuticals, equipment used, etc. Quality by Design and Process Analytical Technology approaches are used to ensure the quality of medicines. The purpose of the study was to develop a manufacturing technology for a medicinal product including reasonable risks. An initial assessment of the risks of the technological process was carried out, which made it possible to plan experimental studies to develop technological parameters for the preparation of the drug and the possibility of reducing all identified risks to an acceptable level. The critical quality indicators of the drug are transparency, pH, quantitative content of diclofenac sodium, quantitative content of benzyl alcohol, quantitative content

of sodium metabisulphite, accompanying impurities, extractable volume, mechanical inclusions, sterility, and bacterial endotoxins. Based on the substantiated risks, the manufacturing technology for the drug was developed, taking into account the properties of the active pharmaceutical ingredient diclofenac sodium and all excipients that make up the drug. The influence of technological parameters of preparation on critical quality indicators of the finished product was determined. The risks at all stages of the technological process were analyzed, and the possibility of reducing them to an acceptable level was determined. To eliminate the risks of low-quality products, the interaction of diclofenac sodium solution with the material of hoses and the material of equipment used in the industrial production of the drug was studied. After conducting experimental studies, the risks were reassessed, providing a justification for reducing each risk and a control strategy at all intermediate stages of the technological process of drug production.

**Key words:** medicinal product, pharmaceutical development, technological process, variable parameters, target quality profile, critical quality indicator, risk assessment.

**Вступ.** Створення лікарського препарату (далі – ЛП) починається на етапі фармацевтичної розробки (далі – ФР) – комплексного дослідження, яке повинно продемонструвати, що вибрана лікарська форма, запропонований склад, технологія виробництва та первинне пакування забезпечують створення якісного препарату [1]. ФР є основним етапом створення ЛП, на якому закладають не лише основи якості, а й ефективність та безпечність його застосування [2].

Уявлення планування експериментальних випробувань у межах ФР передбачають необхідність оцінювати ризики для якості кінцевого продукту. Ефективно організоване управління ризиками дає змогу отримати інформацію про функціональні характеристики ЛП залежно від зміни характеристик застосованих активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ) і матеріалів, експлуатаційних характеристик обладнання й параметрів технологічного процесу, а також визначити оптимальні параметри технології та показники якості [3–6].

Сучасними підходами до забезпечення якості ЛП можуть бути «процесна аналітична технологія» (Process Analytical Technology) та «якість шляхом розробки» (Quality by Design).

«Процесна аналітична технологія» (далі – PAT) є системою проектування, аналізу й контролю виробництва на основі вимірювання критичних параметрів якості й технічних характеристик. З погляду належної виробничої практики GMP, «процесна аналітична технологія» підтримує валідацію, допомагаючи виявити критичні процеси та їх етапи й визначити критичні параметри та контрольні точки [7].

Концепція підходу «якість шляхом розробки» (QbD) полягає в плануванні якості та усуненні більшості проблем, пов'язаних з неналежним її плануванням, та використовується для підвищення якості продукції та процесів у провідних галузях економіки розвинутих країн світу. Останнім часом цю концепцію дедалі частіше використовують при розробці та виробництві лікарських

засобів (далі – ЛЗ). Крім того, концепція Quality by Design, як системний підхід до розробки ЛП, що починається з чітко визначених цілей і способів отримання готового препарату, розуміння процесу його виготовлення й стратегії контролю, ґрунтується на надійних наукових даних і оцінці ризиків, пов'язаних з якістю [8–10].

**Мета роботи** – розробити технологію виготовлення ЛП за принципом Blow-Fill-Seal у поліетиленових ампулах на основі диклофенаку натрію у вигляді ін'єкційного розчину в концентрації 25 мг/мл з урахування обґрунтованих ризиків. Крім забезпечення якості готового продукту, метою ФР є досягнення оптимізації часу й собівартості виробничого процесу. АФІ, допоміжні речовини й матеріали упаковки, які використовували в процесі ФР, відповідали вимогам ДФУ, а матеріали фільтрів, шлангів та іншого обладнання мали фармацевтичний грейд [11].

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження, наприклад, є ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій у концентрації 25 мг/мл, а також потенційні фактори ризику, які можуть впливати на якість ЛП на етапі розробки технології виготовлення препарату.

**Результати досліджень.** У попередній роботі [12] проаналізовано потенційні ризики при розробці складу ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, надано первинну оцінку варіабельності формуляції та визначено потенційні ризики при її проведенні з подальшим зниженням кожного ризику [12]. Розробка технологічного процесу проводиться разом із розробкою складу ЛП та передбачає декілька етапів, а саме: розробку технологічних параметрів приготування ЛП, направлення лабораторних зразків з відпрацюванням технологічних параметрів приготування препарату та подальше масштабування технологічного процесу на промислових ділянках.

Насамперед визначали операції технологічного процесу, які є стандартними при виробництві ін'єкційних лікарських форм, як-от: приготування та фільтрація розчину, наповнення та

герметизація первинної упаковки, термічна стерилізація продукту в первинній упаковці. Крім того, однією з важливих операцій виробництва ЛП на етапі промислового випуску є операція відмивки обладнання після завершення виготовлення серії або компанії виробництва кількох серій одного продукту.

На підставі властивостей активного АФІ та допоміжних речовин, які входять до складу препарату, визначаються особливості технологічного процесу. Для досліджуваного препарату на основі субстанції натрію диклофенаку особливостями технологічного процесу є отримання розчинної форми АФІ в необхідній концентрації 25 мг/мл та його подальша стабілізація в поліетиленових ампулах протягом регламентованого терміну зберігання.

Відповідно до вимог настанов ІСН Q8 (R2) [2] та ІСН Q9 [4] для встановлення, які змінні та окремі операції матимуть максимальний вплив на якість продукції, проведено аналіз ризиків технологічного процесу з подальшим обґрунтуванням. При цьому враховано інформацію про критичні показники якості (далі – КПЯ) для розроблюваного препарату, які визначено на основі розробленого цільового профілю якості продукту (далі – ЦПЯ) на етапі формуляції ЛП [12]. Первинну оцінку ризиків технологічного процесу, що дасть змогу запланувати експериментальні дослідження для розробки технологічних параметрів приготування препарату та можливість зниження усіх встановлених ризиків до прийняттого рівня, надано в таблиці 1.

Зупинимося на обґрунтуванні первинної оцінки ризиків технологічного процесу ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл та можливого впливу технологічних операцій на КПЯ готового продукту.

Суттєве значення має стадія приготування розчину, оскільки АФІ диклофенак натрію має низьку розчинність, тому для отримання прозорого розчину використовують не тільки допоміжні речовини (солюбілізатори), а й деякі технологічні прийоми, як-от порядок завантаження речовин, температурний та часовий режим приготування. Це може вплинути на прозорість розчину, тому що неповна розчинність АФІ викликає, відповідно, зниження кількісного вмісту диклофенаку натрію. Крім того, повнота розчинення АФІ може впливати на отримання цільової терапевтичної концентрації диклофенаку натрію, що може негативно вплинути на стан пацієнта. Недостатня кількість натрію гідроксиду, який створює необхідні межі рН для підтримання розчинної форми диклофенаку натрію, може в подальшому сприяти утворенню осаду з нерозчинних часток АФІ, чим вплинути на критичний показник прозорості.

Повнота розчинення стабілізаторів натрію метабісульфіту та спирту бензилового може впливати на отримання їх цільових концентрацій у приготованому розчині та в подальшій стабілізації АФІ. Температурний режим та інші технологічні параметри приготування розчину можуть вплинути на процеси деградації АФІ в розчині та призвести до збільшення кількості супровідних домішок у готовому продукті.

Таблиця 1

Первинна оцінка ризиків технологічного процесу

Критичні показники якості препарату	Стадія процесу			
	Приготування розчину	Фільтрація розчину	Наповнення первинної упаковки	Термічна стерилізація препарату в первинній упаковці
Прозорість	Середній	Середній	Низький	Низький
рН	Середній	Низький	Низький	Низький
Кількісний вміст диклофенаку натрію	Середній	Середній	Низький	Середній
Кількісний вміст бензилового спирту	Середній	Низький	Низький	Середній
Кількісний вміст натрію метабісульфіту	Середній	Низький	Низький	Середній
Супровідні домішки	Середній	Низький	Середній	Високий
Об'єм, що витягається	Низький	Низький	Середній	Середній
Механічні включення	Низький	Середній	Низький	Низький
Стерильність	Низький	Низький	Низький	Високий
Бактеріальні ендотоксини	Низький	Середній	Низький	Середній

Процес приготування розчину не впливає на такі показники, як обсяг, що витягається, механічні включення, стерильність, бактеріальні ендотоксини. На ці КПЯ впливатимуть інші стадії технологічного процесу.

На основі первинної оцінки ризиків стадії приготування розчину ідентифіковано потенційні ризики для таких показників, як прозорість, рН, кількісний вміст диклофенаку натрію, кількісний вміст натрію метабісульфіту, кількісний вміст спирту бензилового та супровідні домішки. Проте через управління параметрами процесу ризики були знижені до прийняттого рівня. Установлення оптимальних параметрів отримання розчинної форми диклофенаку натрію визначали за змінними параметрами, які надані в таблиці 2.

Аналогічно вивчали параметри технологічного процесу для інших складників ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл.

Відсутність механічних включень є важливою вимогою, що висуваються до ін'єкційних лікарських засобів. З метою дотримання цієї вимоги виробництво ін'єкційних препаратів проводять з використанням комплексу організаційних заходів, що дає змогу звести до мінімуму можливість попадання мікроорганізмів і механічних включень у ЛП на всіх стадіях технологічного процесу. Зазначений комплекс заходів передбачає одну з основних стадій технологічного процесу – фільтрацію розчину препарату.

На основі первинної оцінки ризиків для стадії фільтрації розчину диклофенаку натрію ідентифіковано потенційні ризики для таких показників, як прозорість, кількісний вміст диклофенаку натрію, механічні включення, бактеріальні ендотоксини. Проте через управління параметрами

процесу, ризики можуть бути знижені до прийняттого рівня.

Ключові фактори, що беруть участь у цій технологічній операції, вивчено для оцінки ризиків. Усі можливі фактори ідентифіковано, проаналізовано та оцінено. Змінними параметрами на стадії фільтрації є час фільтрації, що визначає контакт розчину з фільтрувальною мембраною, температура розчину та матеріал фільтра. Для зниження потенційних ризиків на стадії фільтрації розчину вивчається взаємний вплив матеріалу фільтра з розчином диклофенаку натрію, ці дослідження проводять на етапі валідації процесу фільтрації.

Одним із факторів, що впливають на стабільність розчинів для ін'єкцій, є дія компонентів повітря, переважно кисню, який міститься в розчиненому стані в розчині та в повітряному просторі над розчином у первинному пакуванні.

На основі первинної оцінки ризиків для стадії наповнення в первинну упаковку, а саме ампули з поліетилену, ідентифіковано потенційний ризик для показників обсягу, що витягається, та супровідні домішки. Проте за результатами експериментальних досліджень ці ризики можуть бути знижені до прийняттого рівня.

Для встановлення максимального впливу на якість продукції на стадії наповнення в первинну упаковку проведено дослідження оптимальних значень технологічних параметрів отримання розчину диклофенаку натрію в первинному пакуванні з використанням та без використання азоту на стадії наповнення. Змінними параметрами на цій стадії були наявність продувки первинного пакування азотом перед наповненням, наявність продувки азотом первинного пакування з розчи-

Таблиця 2

### Встановлення оптимальних значень параметрів розчинення натрію диклофенаку з натрію гідроксидом

Фактор: змінний параметр		Рівні		
		-1 (низький)	0 (середній)	+1 (високий)
<b>A</b>	Швидкість обертів мішалки, об./хв.	100	150	200
<b>B</b>	Час перемішування, хв.	10	20	30
<b>C</b>	Температура перемішування, °C	15	25	35
<b>D</b>	Кількість натрію гідроксиду, мг/мл	0,70	0,72	0,74
<b>E</b>	pH	7,5	8,5	9,5
<b>Відгук</b>		<b>Критерії прийнятності</b>		
<b>Y</b>	Розчинення АФІ	Візуальний контроль розчинення. Отримання кількісного вмісту диклофенаку натрію відповідно до ЦПЯ	Відсутність нерозчинних часток Прозорість pH (7,8–8,8) Кількісний вміст диклофенаку натрію: від 22,5 мг/мл до 27,5 мг/мл	

ном препарату перед герметизацією, наповнення ампул розчином без використання азоту.

Відгуком проведених досліджень був розчин диклофенаку натрію в первинному пакуванні, що відповідає вимогам визначених КПЯ.

На основі первинної оцінки ризиків для стадії стерилізації препарату в первинній упаковці ідентифіковано потенційні ризики для таких показників, як кількісний вміст диклофенаку натрію, кількісний вміст бензилового спирту та натрію метабісульфіту, супровідні домішки, обсяг, що витягається, за рахунок властивостей поліетиленових ампул, а також стерильність і бактеріальні ендотоксини.

Стерильність є невід'ємною вимогою, що висувається до ін'єкційних розчинів. Тому на наступному етапі фармацевтичної розробки проведено дослідження з використанням технологічних прийомів з метою отримання стерильного продукту. Для цього враховували можливі ризики для мінімізації негативного впливу підвищених температур на продукт, який піддається термічній стерилізації в первинній упаковці і водночас забезпечення фармакопейних вимог і вимог настанов щодо вибору способу стерилізації готового продукту.

Для стерилізації розчину диклофенаку натрію в первинній упаковці обрано термічну стерилізацію вологим паром. З метою підтвердження можливості використання зазначеного способу стерилізації та отримання більше знань про продукт розроблено дизайн досліджень з вибору режиму стерилізації.

Змінними параметрами на стадії стерилізації були температура та час стерилізації. Проведені дослідження з таких режимів стерилізації, а саме: паровий метод стерилізації з двома режимами: перший режим – 121 °С, 15 хв згідно з ДФУ [11]; другий режим – 100 °С, 30 хв (альтернативний режим термічної стерилізації), та метод стерилізувальної фільтрації без впливу підвищених температур на продукт із застосуванням фільтрів з рейтингом не більш ніж 0,2 мкм. Придатність способу стерилізації визначали за КПЯ, а також за зовнішнім виглядом первинного пакування.

Завдяки деформації первинної упаковки при паровому режимі стерилізації при температурі 121 °С протягом 15 хв указаний режим непридатний при використанні поліетиленових ампул як первинна упаковка. Але необхідно враховувати, що при стерилізувальній фільтрації, як порів-

няти з іншими способами стерилізації, є потенційний додатковий ризик випуску нестерильної продукції.

Оскільки в нашому випадку до складу ЛП не входять термолабільні речовини, застосований режим термічної стерилізації при температурі 100 °С протягом 30 хв або стерилізувальна фільтрація розчину в ампулах за технологією BFS (Blow-Fill-Seal – «видування-наповнення-запаювання») дає змогу одержати стерильний препарат з регламентованим терміном зберігання, що й визначає критичні параметри якості та раціональні підходи до оцінки ризиків.

Крім того, для усунення ризиків отримання неякісної продукції проводили додаткові дослідження взаємодії розчину диклофенаку натрію з матеріалом шлангів та матеріалом обладнання, який використовують при промисловому виробництві препарату. Експлуатація обладнання для виробництва ЛП, яка містить не тільки саме обладнання, а й системи передачі розчину в процесі технологічних операцій, як відомо, пов'язана з ризиком забруднення продукту. Оснащення обладнання системами автоматичного миття та стерилізації (CIP/SIP – Cleaning in Place and Sterilizing in Place) дасть змогу реалізувати концепцію GMP у забезпеченні якості через управління ризиками забруднення.

Після проведення експериментальних досліджень з розробки складу та технології приготування ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл проведено повторну переоцінку ризиків з наданням обґрунтування зниження кожного ризику, а також стратегії контролю на всіх проміжних стадіях технологічного процесу отримання препарату.

#### **Висновки.**

1. На етапі проведення розробки технологічного процесу лікарського препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл визначено вплив технологічних параметрів приготування на критичні показники якості готового продукту.

2. Для оцінки ризиків вивчено, ідентифіковано, проаналізовано та оцінено ключові фактори, що беруть участь у технологічних операціях.

3. Аналіз потенційних ризиків, пов'язаних з технологічними параметрами приготування препарату з урахуванням особливостей виробничих ділянок, дали змогу обрати оптимальну технологію, яку використовують при виробництві препарату в промислових умовах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Siamidi A., Pippa N., Demetzos C. Pharmaceutical compounding: Recent advances, lessons learned and future perspectives. *Glob. Drugs Therap.* 2017. № 2 (2). С. 1–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.15761/GDT.1000115>
2. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. [Чинна від 2011-10-03]. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 42 с. (Настанова).
3. Holcombe D. G., Marcoux R., Vogenberg F. R. Sterile Compounding Needs Risk Management: Access, Reconstitution or Preparation, and Administration. *P&T: a peer-reviewed journal for formulary management.* 2018. № 43 (5). P. 282–286.
4. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [Чинна від 2011-10-03]. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 36 с. (Настанова)
5. ДСТУ EN ISO 14971:2022 Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком щодо медичних виробів (EN ISO 14971:2019/A11:2021, IDT). Зміна № 11:2022
6. Луценко Т. М., Горшунов Ю. В., Мотроненко В. В., Галкін О. Ю. Оцінка ризиків у технології препарату на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини та її перспективна валідація. *Наукові вісті Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут».* 2017. № 3. С. 57–63.
7. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. Pharmaceutical CGMPs, 2004. 16 p.
8. Лебединець В. О., Курінна М. В. Оцінка ризиків на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу індопрес ретард у таблетованій формі. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2016. № 4 (48). С. 11–20.
9. Салій О. О., Лось О. В., Пальчевська Т. А., Небиліца К. В. Впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення. *Вісник фармації.* 2021. № 1 (101). С. 28–37. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.21.44>
10. Салій О. О., Мацюця К. Ф., Куришко Г. Г. Визначення критичних параметрів технологічного процесу при розробці розчину для ін'єкцій на основі Гіалуронату натрію. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 114–116.
11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
12. Шевченко В.О., Шпичак О. С., Ролік-Аттіа С. М. Оцінка ризиків як важливий фактор при розробці складу ін'єкційного розчину. *Фармацевтичний журнал.* 2023. Т. 78, № 5. С. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.06>

## REFERENCES

1. Siamidi A., Pippa N., Demetzos C. Pharmaceutical compounding: Recent advances, lessons learned and future perspectives. *Glob. Drugs Therap.* 2017. V. 2 (2). P. 1–3. <http://dx.doi.org/10.15761/GDT.1000115>.
2. ST-N MOZU 42-3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8) [Tekst]. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2011. 42 s.
3. Holcombe D. G., Marcoux R., Vogenberg F. R. Sterile Compounding Needs Risk Management: Access, Reconstitution Or Preparation, and Administration. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management.* 2018. V. 43 (5). P. 282–286.
4. ST-N MOZU 42-4.2:2011. Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9). [Tekst]. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2011. 36 s.
5. DSTU EN ISO 14971:2022 Vyroby medychni. Nastanovy shchodo upravlinnia ryzykom shchodo medychnykh vyrobiv (EN ISO 14971:2019/A11:2021, IDT). Zmina № 11:2022
6. Lutsenko T. M., Horshunov Yu. V., Motronenko V. V., Halkin O. Yu. Otsinka ryzykiv u tekhnolohii preparatu na osnovi rekombinantnoho interleikinu-7 liudyny ta yii perspektivna validatsiia. *Naukovi visti Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu Ukrainy "Kyivskiy politekhnichnyi instytut"*. 2017. № 3. S. 57–63.
7. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. Pharmaceutical CGMPs, 2004. 16 p.
8. Lebedynets V. O., Kurinna M. V. Otsinka ryzykiv na etapi farmatsevychnoi rozrobky likarskoho zasobu indopres retard u tabletovaniy formi. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii.* 2016. № 4 (48). S. 11–20.
9. Salii O. O., Los O. V., Palchevska T. A., Nebylitsa K. V. Vprovadzhenia pidkhodu Quality by Design dlia rozrobky skladu ta tekhnolohii vyrobnytstva inieksiinoho preparatu dlia vnutrishnosuhlobovoho vvedennia. *Visnyk farmatsii.* 2021. № 1 (101). S. 28–37. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.21.44>
10. Salii O. O., Matsiutsia K. F., Kuryshko H. H. Vyznachennia krytychnykh parametriv tekhnolohichnoho protsesu pry rozrobtsi rozchynu dlia inieksii na osnovi Hialuronatu natriiu. *Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku* : materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi 20-y richnytsi zasnuvannia Dnia farmatsevychnoho pratsivnyka Ukrainy, m. Kharkiv, 19-20 veres. 2019 r. : u 2 t. / redkol. : A. A. Kotvitska ta in. Kharkiv : NFAU, 2019. T. 1. S. 114–116.
11. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny : v 3 t. / Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyu naukovyy farmakopeynnyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». – 2-e vyd. – Kharkiv : Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyu naukovyy farmakopeynnyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», 2015. T. 1. 1128 s.
12. Shevchenko V. O., Shpychak O. S., & Rolik-Attia S. M. (2023). Risk assessment as an important factor in the process of developing the composition of the injection solution. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, (5), 53–61. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.06>