

В. О. ШЕВЧЕНКО (<http://orcid.org/0000-0003-3078-1744>), канд. фарм. наук, доцент,
О. С. ШПИЧАК (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>), д-р фарм. наук, проф.,
С. М. РОЛК-АТІА (<http://orcid.org/0000-0002-0299-5895>), канд. фарм. наук, доцент
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету, м. Харків

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР У ПРОЦЕСІ РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ

Ключові слова: фармацевтична розробка, диклофенак натрію, контроль якості, формуляція, оцінка ризиків

АНОТАЦІЯ

На етапах фармацевтичного розроблення, виробництва та застосування лікарського засобу, включаючи його компоненти, неодмінно певною мірою присутній ризик. Ефективний підхід до управління ризиками для якості в подальшому може гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості в ході фармацевтичного розроблення та його виробництва.

На початку процесу фармацевтичного розроблення виконують загальне оцінювання ризиків і повторюють його в міру надходження інформації та поглиблення знань, оскільки лікарський препарат має бути розроблено таким чином, щоб задовольнити потреби пацієнтів та виконувати передбачувану функцію. Використання наукових знань та методології оцінювання ризиків на стадії фармацевтичного розроблення дає змогу планувати якість препарату та виробничого процесу, що насамперед спрямовано на захист власне самого пацієнта.

Метою роботи є розроблення складу (формуляції) лікарського препарату на основі диклофенаку натрію у вигляді ін'єкційного розчину в концентрації 25 мг/мл з урахування обґрунтованих ризиків.

Об'єктом дослідження є лікарський препарат Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, а також потенційні фактори ризику, які можуть впливати на якість лікарського засобу на етапі розроблення складу препарату.

У роботі використано інформаційний та емпіричний методи дослідження шляхом вивчення, узагальнення та порівняння документальних даних.

На підставі аналізу цільового профілю якості визначено критичні показники якості препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл.

З урахуванням обґрунтованих ризиків здійснено формуляцію лікарського препарату на основі диклофенаку натрію. Обрано цільовий профіль якості, на підставі якого визначено критичні показники якості готового продукту. Обґрунтовано критичні показники якості готового продукту на етапі проведення формуляції. Виконано оцінку ризиків варіабельності формуляції з урахуванням властивостей активного фармацевтичного інгредієнта диклофенаку натрію, а також для всіх допоміжних речовин, які входять до складу лікарського препарату.

V. O. SHEVCHENKO (<http://orcid.org/0000-0003-3078-1744>),

O. S. SHPYCHAK (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>),

S. M. ROLIK-ATTIA (<http://orcid.org/0000-0002-0299-5895>)

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialist, National University of Pharmacy, Kharkiv

RISK ASSESSMENT AS AN IMPORTANT FACTOR IN THE PROCESS DEVELOPING THE COMPOSITION OF THE INJECTION SOLUTION

Key words: pharmaceutical development, diclofenac sodium, quality control, formulation, risk assessment.

ABSTRACT

At the stages of pharmaceutical development, production and use of a medicinal product, including its components, there is necessarily a certain degree of risk. An effective approach to quality risk management can further guarantee the patient high quality of the medicinal product by establishing preventive measures to identify and control possible quality issues during pharmaceutical development and production.

At the beginning of the pharmaceutical development process, a general risk assessment is performed and it is repeated as information and knowledge deepen, because the medicinal product (MP) must be developed in such a way as to satisfy the needs of patients and perform the intended function. The use of scientific knowledge and risk assessment methodology at the FR stage allows planning the quality of the drug and the production process, which is primarily aimed at protecting the patient himself.

The purpose of the work is to develop the composition (formulation) of the drug based on diclofenac sodium in the form of an injection solution at a concentration of 25 mg/ml, taking into account the justified risks.

The object of the study is MP Diclofenac sodium, a solution for injections, as well as potential risk factors that can affect the quality of the medicinal product at the stage of developing the composition of the drug.

The work uses informative and empirical methods of research by studying, summarizing and comparing documentary data.

On the basis of the CPI analysis, the critical quality indicators (CPI) of the drug Diclofenac sodium, solution for injection, 25 mg/ml were determined.

Taking into account the justified risks, the formulation of the drug based on diclofenac sodium was carried out. The target quality profile is selected, on the basis of which the critical quality indicators of the finished product are determined. Grounded critical quality indicators of the finished product at the formulation stage. An assessment of the risks of the variability of the formulation was carried out, taking into account the properties of the active pharmaceutical ingredient diclofenac sodium, as well as for all auxiliary substances included in the composition of the medicinal product.

Вступ

На етапах фармацевтичного розроблення, виробництва та застосування лікарського засобу, включаючи його компоненти, неодмінно певною мірою присутній ризик. Ефективний підхід до управління ризиками для якості в подальшому може гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості в ході фармацевтичного розроблення та його виробництва [1].

Оцінювання ризиків покладено в основу одного з сучасних підходів до фармацевтичної розробки (ФР) лікарських препаратів – «якість шляхом розробки», що зазначений в Настанові СТ-Н МОЗУ 42:3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [2]. Окрім того, ризики також можуть виникати під час опрацювання трансферу в промисловому виробництві та відповідно під час розроблення промислової технології ін'єкційних розчинів передбаченим масштабуванням технологічного процесу, організацією міжопераційного контролю, встановленням

критичних точок технологічного процесу, а також визначенні класів чистоти приміщень для виробництва розчинів і ризиків, зокрема й екологічних [3].

На початку процесу фармацевтичного розроблення виконують загальне оцінювання ризиків і повторюють його в міру надходження інформації та поглиблення знань, оскільки лікарський препарат (ЛП) має бути розроблений таким чином, щоб задовольнити потреби пацієнтів та виконувати передбачувану функцію. Використання наукових знань та методології оцінювання ризиків на стадії ФР дає змогу планувати якість препарату та виробничого процесу, що насамперед спрямовано на захист власне самого пацієнта [4, 5].

Метою роботи було розроблення складу (формуляції) ЛП на основі диклофенаку натрію у вигляді ін'єкційного розчину в концентрації 25 мг/мл з урахування обґрунтованих ризиків.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження, як приклад, є ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, а також потенційні фактори ризику, які можуть впливати на якість лікарського засобу на етапі розроблення складу препарату.

На сьогодні диклофенак натрію включено у «Національний перелік основних лікарських засобів» України у розділі «Лікарські засоби, що застосовуються при наданні екстреної (невідкладної) медичної допомоги» [6], а також у стандартні схеми лікування ревматичних та інших захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються запаленням і болем [7].

Диклофенак натрію належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і має широкий спектр фармакологічних властивостей, що характеризують цю фармакотерапевтичну групу – протизапальну, протиревматичну, анальгезуючу, жарознижуючу та антиагрегаційну [8].

Відповідно до класифікації ВООЗ «Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index» [9], розчин диклофенаку натрію для ін'єкцій включено до групи M01A B05 «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти й споріднені сполуки».

Використаний нами підхід щодо розроблення складу ЛП здійснювали відповідно до останніх нормативних документів ІСН Q8 «Фармацевтична розробка» та гармонізованою з ним Настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [2], ключовим елементом якої є визначення цільового профілю якості (ЦПЯ). У зв'язку з цим, нами було визначено цільовий профіль якості, який формулює основу для планування складу лікарського засобу (ЛЗ), що наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Цільовий профіль якості продукту Диклофенаку натрію, розчину для ін'єкцій, 25 мг/мл

Елемент ЦПЯ	Ціль	Обґрунтування
1	2	3
Лікарська форма	Розчин для ін'єкцій	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату
Шлях введення	Внутрішньом'язовий	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату
Доза	25 мг диклофенаку натрію в 1 мл розчину	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату
Стабільність	Термін придатності не менше 2 років за температури не вище 25 °С	Відповідність вимог дистрибуції

1	2	3
Показники якості ЛП (критичні)	Фізико-хімічні показники: – опис – прозорість – кольоровість – рН	Вимоги ДФУ, ЄФ, а також інших стандартів якості
	Кількісний вміст: – диклофенак натрію – бензиловий спирт – натрію метабісульфіт	
	Супровідні домішки	
	Об'єм, що витягається	
	Механічні включення (видимі і невидимі частки)	
	Бактеріальні ендотоксини	
	Стерильність	
Система упаковки	Придатна система упаковки для забезпечення цільового терміну зберігання і забезпечення стабільності ін'єкційного розчину під час транспортування	Вимоги до здобуття необхідної дози і стабільності ін'єкційного розчину
Використання	Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату	Згідно з бажаним лікувальним ефектом препарату

Результати дослідження та обговорення

На підставі аналізу ЦПЯ визначено критичні показники якості (КПЯ) препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл.

За фізико-хімічними показниками як некритичні визначено показники опис та кольоровість, оскільки вони на пряму не впливають на безпеку і ефективність ЛП та встановлюють прийнятність для пацієнта.

Також не критичними на етапі формуляції можливо визначити такі показники: об'єм, що витягається, механічні включення, бактеріальні ендотоксини, стерильність.

Об'єм, що витягається має бути достатнім для гарантованого витягання номінальної дози. Стосовно механічних домішок у ін'єкційному розчині ступінь тяжкості негативних наслідків в разі попадання чужорідних частинок залежить від розміру механічних частинок, природи та їх кількості. Механічні включення, що знаходяться в ін'єкційному розчині, можуть привести до утворення тромбів, гранул, алергічних реакцій і інших патологічних явищ. Наявність бактеріальних ендотоксинів та не дотриманість стерильності впливають на безпеку пацієнта.

Але критичність цих показників визначається на наступному етапі ФР, а саме під час розроблення технології виготовлення ЛП.

На етапі формуляції до КПЯ можливо віднести рН розчину, оскільки значення рН впливає на стабільність, безпеку і ефективність препарату. Варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку і ефективність для пацієнта. Межа продуктів розкладання активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) має вирішальне значення для безпеки ЛП. Тому наявність супровідних домішок у розчині вище регламентованої межі є КПЯ.

Для вивчення варіабельності формуляції для подальшого дослідження було здійснено оцінювання ризиків. Ця оцінка включала лише можливий вплив розроблення складу ЛП і не враховувала вплив технологічного процесу одержання готової лікарської форми на встановлені КПЯ.

У процесі оцінювання ризиків кількісні чинники було внесено до таблиці і розділені на три категорії (високий, середній і низький). Враховуючи, що склад ЛП, що розробляється, являє собою АФІ диклофенак натрію з певною кількістю допоміжних речовин, тому оцінювання ризиків було здійснено для АФІ диклофенак натрію, а також для всіх допоміжних речовин, які входять до складу ЛП.

В табл. 2 надано первинну оцінку ризиків показників якості АФІ диклофенак натрію, які можуть вплинути на якість готового продукту, а також визначити додавання необхідних допоміжних речовин для одержання стабільного ін'єкційного розчину.

Т а б л и ц я 2

**Первинна оцінка ризиків показників якості субстанції
Диклофенаку натрію на критичні показники якості готового продукту**

Критичні показники якості АФІ	КПЯ готового продукту					
	Прозорість	pH	Кількісний вміст Диклофенаку натрію	Кількісний вміст бензилового спирту	Кількісний вміст натрію метабісульфіту	Супровідні домішки
Опис	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Розчинність	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	<i>Високий</i>	Низький	Низький	Низький
Прозорість розчину	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Оптична густина розчину	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Супровідні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Високий</i>
Втрата в масі під час висушування	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Низький
Бактеріальні ендотоксини	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Мікробіологічна чистота	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Кількісний вміст	Низький	Низький	<i>Високий</i>	Низький	Низький	Низький

Зупинимося на обґрунтуванні первинної оцінки ризиків показників якості АФІ Диклофенаку натрію на КПЯ готового продукту. Такі показники якості як опис, прозорість, оптична густина, бактеріальні ендотоксини та стерильність не впливатимуть на КПЯ готового продукту, оскільки їх неможливо корегувати під час проведення формуляції ЛП, вони залежать від якості АФІ. У разі невідповідності цих показників на вхідному контролі субстанції вона бракується.

Показник розчинності АФІ може вплинути на такі показники якості ЛП, як прозорість, pH та кількісний вміст диклофенаку натрію. Тому одним із завдань під час проведення формуляції є одержання розчинної форми диклофенаку натрію, оскільки ця речовина помірно розчинна у воді, що потребує введення додаткових речовин. Наявність супровідних домішок у АФІ може сприяти утворенню супро-

відних домішок у ЛП, тому ризик визнається як високий. Одержання стабільного ЛП та запобігання зростанню супровідних домішок у готовому продукті протягом регламентованого терміну зберігання здійснюють за рахунок додавання стабілізаторів. Уникнення ризику одержання кількісного вмісту диклофенаку натрію у готовому продукті, який не відповідає регламентованим межах, веде до необхідності враховувати фактичний кількісний вміст основної речовини в субстанції. Вміст і однорідність розподілу води в субстанції може впливати на кількість завантаженої субстанції в одержаному розчині. Це, у свою чергу, впливатиме на показник кількісного вмісту АФІ, що може сприяти зниженню терапевтичного ефекту готового продукту, що є не прийнятним для пацієнта.

Аналіз ризиків показників АФІ диклофенаку натрію дає змогу обрати склад допоміжних речовин, які можуть сприяти одержанню стабільного ЛП, який відповідає всім вимогам, які висуваються до ін'єкційних лікарських форм.

Так, низька розчинність диклофенаку натрію у воді створює значні труднощі під час приготування ін'єкційного розчину у необхідній терапевтичній концентрації – 25 мг/мл. Експериментально визначено, що розчинність диклофенаку натрію зростає з підвищенням рН розчину, що свідчить про збільшення розчинності диклофенаку натрію у лужних середовищах. Ці дослідження дали можливість визначити оптимальні межі рН розчину, за яких здійснюється розчинення диклофенаку натрію, що досягається додаванням допоміжної речовини натрію гідроксиду. Кількість натрію гідроксиду розраховували не тільки для одержання необхідних меж рН, а й для зміщення хімічної рівноваги у бік утворення іонізованої форми диклофенаку натрію та запобігання утворення його неіонізованої форми. При цьому рН розчину знаходився в межах 8,0–9,0, а концентрація неіонізованої (нерозчинної) форми диклофенаку натрію за зазначених значеннях рН була мінімальною.

Але виходячи з фармакологічної точки зору, для запобігання негативних наслідків у разі внутрішньому язогового введення сильнолужних розчинів нами використано можливість зниження рН до значень 7,8–8,8 за рахунок введення допоміжних речовин.

Для зниження рН розчину та одночасно для зберігання стабільності АФІ використовували манітол, який є багатоатомним спиртом і сприяє розчинності диклофенаку натрію, крім того, маючи кислотні властивості, сприяє зниженню рН розчину [10].

Метою проведення формуляції є не тільки одержання прозорого розчину малорозчинної субстанції диклофенаку натрію, а й необхідність створення ЛП з урахуванням створення стабільного ЛП із регламентованим терміном зберігання. Одним із прийомів досягнення вказаної мети є вивчення можливості введення до розчину допоміжних речовин, здатних виконувати функції стабілізаторів. Для цього до складу ЛП вводили пропіленгліколь, представника класу двохатомних спиртів, як солюбілізатор, а також спирт бензиловий, який до того ж виступає як консервант для підтримки мікробіологічної стабільності розробленого препарату.

Диклофенак натрію є речовиною, що містить у своїй структурі амінну групу з рухливими атомами водню, тому належить до речовин, що легко окиснюються. У присутності кисню, що міститься в контейнері з розчином над і в розчині та в ході технологічного процесу може відбуватися окиснення цієї групи в АФІ, що може призвести до зміни якості готового продукту. Для стабілізації речовин, що легко окиснюються, до складу розчинів додають прямий антиоксидант метабісульфіт натрію, механізм дії якого полягає у окисненні сірки.

Після визначення потенційного складу ЛП Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, здійснено первинну оцінку ризиків варіабельності формуляції та визна-

чено, як кожна з обраних допоміжних речовин може вплинути на якість готового продукту. Результати оцінки ризиків варіабельності формуляції наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Первинна оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показники якості готового продукту	Варіабельність формуляції					
	Натрію гідроксид	Манітол	Пропіленгліколь	Спирт бензиловий	Натрію метабісульфіт	Вода для ін'єкцій
Прозорість	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	Низький	Низький
pH	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Низький	Низький
Кількісний вміст диклофенаку натрію	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>
Кількісний вміст бензилового спирту	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Низький	<i>Середній</i>
Кількісний вміст натрію метабісульфіту	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>	<i>Середній</i>
Супровідні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Низький

Обґрунтування первинної оцінки ризиків варіабельності формуляції складається у наступному. Так, на показник прозорості готового продукту впливають гідроксид натрію за рахунок створення оптимальних меж pH розчину, манітол та пропіленгліколь сприяють підвищенню розчинності АФІ диклофенаку натрію, який помірно розчинний у воді. За 20 °С розчинність диклофенаку натрію становить близько 10 мг/мл, а у разі підвищення температури до 80–90 °С збільшується до 25 мг/мл, але після охолодження знову з'являється осад. Тому для одержання прозорого розчину використовували прийоми збільшення розчинності за рахунок використання співрозчинників. На підставі вищевказаного, наявність у розчині натрію гідроксиду, манітолу та пропіленгліколю впливає на прозорість готового продукту. Ризик середній.

На pH розчину впливає гідроксид натрію, який сприяє утворенню розчинної форми АФІ, наявність манітолу в розчині для зниження pH створюють середній ризик варіабельності формуляції.

Кількість завантажених субстанцій з урахуванням вмісту вологи та кількісного вмісту основної речовини може впливати на кількісний вміст диклофенаку натрію, спирту бензилового та натрію метабісульфіту в одержаному розчині, що може негативно вплинути на якість готового продукту. Ризик середній.

Вміст натрію метабісульфіту в розчині запобігає зросту супровідних домішок у готовому продукті за рахунок стабілізації АФІ диклофенаку натрію. Ризик середній. Кількість води для ін'єкцій може впливати на кількісний вміст диклофенаку натрію, бензилового спирту та натрію метабісульфіту, тому ризик середній.

Після експериментальних досліджень проведення формуляції здійснено повторну переоцінку ризиків з обґрунтуванням зниження кожного ризику.

Висновки

1. На етапі проведення формуляції лікарського препарату Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл визначено вплив показників якості активного фармацевтичного інгредієнта на критичні показники якості готового продукту.

2. Аналіз потенційних ризиків, які пов'язані з властивостями та якістю діючої речовини, дав можливість обрати оптимальний склад допоміжних речовин, кількісний вміст яких у готовому продукті визначено експериментально.

3. Здійснено первинну оцінку варіабельності формуляції та визначено потенційні ризики під час її проведення з подальшим зниженням кожного ризику.

Список використаної літератури

1. Ляпунов М., Безугла О., Соловійов О. та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Система стандартизації. Основні положення. – К.: МОЗ України, 2011. – 26 с. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/Настанова-ЛЗ-Управління-ризиками-ICH-Q9.pdf>

2. Ляпунов М., Безугла О., Підпружников Ю. та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42:3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). – К.: МОЗ України, 2011. – 42 с. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.-Настанова-42-3.0-2011Лікарські-засоби.-Фармацевтична-розробка.pdf>

3. Філіпська А. М., Власенко І. О., Гудзь Н. І. Аспекти промислового виробництва концентратів для гемодіалізу // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 41–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.05>

4. Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Якубчук О. М. та ін. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарської форми очні краплі // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтиці. – 2014. – № 2 (34). – С. 6–9. – URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/4737/1/UEC_2_2014.pdf

5. Якубчук О. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г. та ін. Ідентифікація ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки комбінованих очних крапель для терапії глаукоми // Sci. J. «ScienceRise». – 2015. – № 12/4 (17). – С. 15–20. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-rizikiv-dlya-yakosti-na-etapi-farmatsevtichnoyi-rozrobki-kombinovanih-ochnih-krapel-dlya-terapiyi-glaukomi/viewer>

6. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431 «Про внесення змін до Національного переліку основних лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

7. Подплетня О. А., Поета О. М., Мамчур В. Й. Порівняльний аналіз імуноотропної, антиоцицептивної та антициклооксигеназної активності індоприлу та натрію диклофенаку // Фармац. журн. – 2011. – № 5. – С. 60–65. – URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/590/556>

8. Шматенко О. П., Прутула Р. Л., Белозьорова О. В. та ін. Щодо сучасної класифікації нестероїдних протизапальних засобів для забезпечення потреб військовослужбовців Збройних Сил України (літогляд) // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 43. – С. 279–289. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvzozd_2015_43_36

9. Компендіум – лікарські препарати. Довідник лікарських засобів в Україні № 1. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>

10. Вівчарик М. М., Льченко О. О., Левченко С. М., Ткачук З. Ю. Комплексоутворення РНК з манітолом, його спектральні характеристики та біологічна активність // Доповіді Національної академії наук України. – 2016. – № 10. – С. 78–83. – URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/125878>

References

1. Liapunov M., Bezuhla O., Soloviov O. et al. Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011. Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9). Systema standartyzatsii. Osnovni polozhennia. – K.: MOZ Ukrainy, 2011. – 26 s. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/Настанова-ЛЗ-Управління-ризиками-ICH-Q9.pdf>

2. Liapunov M., Bezuhla O., Pidpruzhnykov Yu. et al. Nastanova ST-N MOZU 42:3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8). – K., MOZ Ukrainy, 2011. – 42 s. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.-Настанова-42-3.0-2011Лікарські-засоби.-Фармацевтична-розробка.pdf>

3. Filipaska A. M., Vlasenko I. O., Hudz N. I. Aspekty promyslovoho vyrobnytstva kontsentrativ dlia hemodializu // Farmats. zhurn. – 2021. – Т. 76, № 3. С. 41–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.05>

4. Andriukova L. M., Fetisova O. H., Yakubchuk O. M. et al. Zahalne otsiniuvannia ryzykiv dlia yakosti na etapi farmatsevtichnoyi rozrobky likarskoi formy ochni krapli // Upravlinnia, ekonomika ta

zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2014. – № 2 (34). – S. 6–9. – URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/4737/1/UEC_2_2014.pdf

5. *Yakubchuk O. M., Rusanova S. V., Fetisova O. H. ta in.* Identyfikatsiia ryzkykiv dlia yakosti na etapi farmatsevtichnoi rozrobky kombinovanykh ochnykh krapel dlia terapii hlaukomy // *Sci. J. «ScienceRise»*. – 2015. – № 12/4 (17). – S. 15–20. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-rizikiv-dlya-yakosti-na-etapi-farmatsevtichnoyi-rozrobki-kombinovanih-ochnih-krapel-dlya-terapiyi-glaukomi/viewer>

6. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 23 hrudnia 2021 r. № 1431 «Pro vnesennia zmin do Natsionalnoho pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

7. *Podpletnia O. A., Poeta O. M., Mamchur V. Y.* Porivnialnyi analiz imunotropnoi, antynotsytseptyvnoi ta antytsykloo-ksyhenaznoi aktyvnosti indotrylu ta natriiu dyklofenaku // *Farmats. zhurn.* – 2011. – № 5. – S. 60–65. – URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/590/556>

8. *Shmatenko O. P., Prytula R. L., Bielozorova O. V. ta in.* Shchodo suchasnoi klasyfikatsii ne steroidnykh protyzapalnykh zasobiv dlia zabezpechennia potreb viiskovosluzhbovtsiv Zbroinykh Syl Ukrainy (litoqliad) // *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia.* – 2015. – Vyp. 43. – S. 279–289. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prvozhd_2015_43_36

9. Kompendium – likarski preparaty. Dovidnyk likarskykh zasobiv v Ukraini № 1. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>

10. *Vivcharyk M. M., Ilchenko O. O., Levchenko S. M., Tkachuk Z. Yu.* Kompleksoutvorennia RNK z manitolom, yoho spektralni kharakterystyky ta biolohichna aktyvnist // *Dopovidi Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy.* – 2016. – № 10. – S. 78–83. – URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/125878>

Надійшла до редакції 8 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 25 вересня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

shpychak.oleg@gmail.com

(Шпичак О. С.)