

УДК 658.562.6.0127

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ ТА ПРІОРИТЕЗАЦІЯ РИЗИКІВ ПРОЦЕДУРИ БІОВЕЙВЕР

© С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андрюкова, О. В. Доровський

Мета: Проведення причинно-наслідкового аналізу ідентифікованих ризиків, ранжування та визначення пріоритетів згідно методології загального оцінювання ризиків для забезпечення належного виконання процедури біовейвера із дотриманням необхідних вимог до її відтворення.

Методи: Застосований метод причинно-наслідкового аналізу із побудовою діаграми Ішикави на основі мозкового штурму. За допомогою експертної оцінки проведено пріоритезацію ризиків.

Результати: Проведений аналіз дозволив визначити найбільш впливові фактори ризику, від негативного прояву яких при здійсненні досліджень біоеквівалентності генеричного та референтного препаратів за процедурою біовейвера можливі суттєві наслідки.

Висновки: Визначені та обгрунтовані пріоритети серед ідентифікованих ризиків є носіями першопричини потенційного ризику появи проблеми у забезпеченні якості проведення біовейверу. Подальші дослідження повинні бути пов'язані із проведенням більш глибокого аналізу та оцінювання ризиків з урахуванням їх потенційної загрози й вірогідності та формулюванням пропозицій щодо запобіжних дій для забезпечення відповідності процедури біовейвера встановленим вимогам

Ключові слова: біовейвер, генерик, референтний препарат, ризик, аналіз ризиків, пріоритезація

Aim: To conduct cause-effect analysis of identified risks, ranking and prioritization according to general risk assessment methodology to ensure proper execution of biowaiver procedure in compliance with necessary requirements for its reproduction.

Methods: Was used method of cause-effect analysis with construction of Ishikawa diagram. Prioritization of risks was performed with help of expert evaluation.

Results: Performed analysis allowed to identify the most influential risk factors, negative effect of which can cause significant consequences during conduction of bioequivalence studies of generic drug and reference drug based on biowaiver procedure.

Conclusions: Identified and justified priorities among identified risks are carriers of primary causes of potential risk of problem arising in ensuring the quality of conduction of biowaiver procedure. Further studies should be linked to a more profound analysis and risk assessment with regard to their potential threat and probability and formulation of proposals for preventive actions to ensure compliance with established requirements of biowaiver procedure

Keywords: biowaiver, generic drug, reference drug, risk, risk analysis, prioritization

1. Вступ

Пріоритетним завданням сучасної фармації було і залишається розширення арсеналу лікарських засобів (ЛЗ) для забезпечення здоров'я людини. Створення за прогресивними технологіями принципово нових ЛЗ повинно відповідати високим вимогам, що до них висуваються, та потребує значних витрат. Тому поширенням напрямком стратегії розширення арсеналу доступних ЛЗ є розробка лікарських препаратів (ЛП) на основі відомих субстанцій шляхом, для яких підтверджується терапевтична взаємозамінність з оригінальним (інноваційним) ЛЗ. Отриманий в результаті даної стратегії генеричний ЛЗ (генерик, взаємозамінний) повинний мати такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена відповідними дослідженнями [1].

Використання в медичній практиці взаємозамінних ЛЗ, вартість яких в розвинених країнах значно нижча вартості оригінальних ЛЗ, відкриває доступ пацієнтам до сучасного рівня терапії, який забезпечується інноваційними препаратами. На даний час в Україні зберігається тенденція останніх років до насичення фармацевтичного ринку генериками, їх ви-

робництва вітчизняними підприємствами та споживання пацієнтами.

Для того, щоб ЛП був виготовлений і розміщений на ринку, він повинен бути належним чином розроблений, досліджений і зареєстрований. Це стосується також генеричних ЛЗ, для яких промислове виробництво і практичне застосування в медицині можливе після їх державної реєстрації, проведення якої передбачає виконання заявником необхідних вимог. Однією з таких вимог є доведення еквівалентності генерика референтному препарату, тобто їх взаємозамінності у медичній практиці, що здійснюється дослідженнями *in vivo* та/або *in vitro* [1].

Підтвердження еквівалентності біофармацевтичної якості генеричного та референтного лікарських засобів системної дії у твердій дозованій формі для перорального застосування з негайним вивільненням та реєстрація досліджуваного ЛЗ можуть проводитись без досліджень *in vivo*, якщо припущення про еквівалентність *in vivo* може бути обгрунтовано задовільними даними *in vitro* із застосуванням підходу біовейвера (*biowaiver*) на основі біофармацевтичної системи класифікації (БСК).

Враховуючи те, що якість ЛЗ необхідно підтримувати на усіх етапах його життєвого циклу таким

чином, щоб ризик для пацієнта значно не відрізнявся від того, що спостерігався при клінічних випробуваннях, підхід до цього питання ефективно вирішується з позиції управління ризиками для якості (УРЯ). Даний підхід може гарантувати пацієнтові високу якість ЛП шляхом активного застосування методів послаблення потенційних ризиків для якості та безпеки препарату не тільки при серійному виробництві, но і в ході його розробки. Крім того, при реєстрації будь-якого ЛЗ (за незначним виключенням) необхідно надавати детальний опис системи управління ризиками у вигляді плану управління ризиками, формат та структура якого затверджені законодавчо [1].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

До недавнього часу система управління ризиками існувала переважно у фінансових структурах та в компаніях з іноземним капіталом. Але ризик завжди присутній на всіх етапах діяльності господарських суб'єктів незалежно від сфери їх функціонування, при цьому відмінність полягає лише в його ступені.

Ризики для якості ЛЗ – це ризики для пацієнта. Виробники ЛП, одержувачі реєстраційних посвідчень несуть відповідальність перед споживачами за ефективність і безпеку продукції, що поступає на ринок. Безпека заснована на сучасних підходах до управління ризиками, а забезпечення безпеки пацієнта – впроваджувана ефективна система управління ризиками для якості.

Управління ризиками для якості ЛЗ – це елемент відповідальності виробника ЛЗ, необхідність якого заявляється у різних настановах й керівних вказівках, що видаються регуляторними агентствами, професійними співтовариствами (наприклад, ISPE, PDA, IEST) та організаціями охорони здоров'я по всьому світу.

Процедура біоєйвера чітко визначена та описана у ряді національних документів, що містять вимоги щодо:

– дизайну, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності для ЛЗ негайного вивільнення системної дії [2];

– проведення експертизи реєстраційних матеріалів на ЛЗ, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) [1].

Викладені у цих документах вимоги, що регламентують проведення досліджень з підтвердження еквівалентності генерика та референтного препарату, це лише програма мінімізації відомих ризиків, зокрема, для процедури біоєйвера. Однак, навіть в них є акценти на необхідність «критичного розгляду ризиків невідповідного рішення щодо можливості проведення процедури біоєйвер для лікарських засобів, діюча речовина яких відноситься до III класу за БСК (наприклад, абсорбція, специфічна для певної ділянки, ризик взаємодії транспортних білків у ділянці абсорбції, склад допоміжних речовин і терапевтичні ризики)» [2]. Але ж саме відтворення процедури біоєйвера при підтвердженні біоеквівалентності розро-

бленого ЛП також може мати невизначеності, що безпосередньо будуть вказувати на ризик. Тому планування експериментальних досліджень слід здійснювати з урахуванням оцінки можливих ризиків для якості, інакше, відсутність всеохоплюючих експериментальних даних з урахуванням потенційних ризиків для якості процедури біоєйвера дає основу констатувати недостатність заходів щодо забезпечення якості та прогнозувати появу проблем.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Протягом останніх 15 років за кордоном для деяких генеричних ЛЗ при їх державній реєстрації вивчення біоеквівалентності в умовах *in vivo* згідно із нормативними документами FDA (2001 р.) та BOO3 (2006 р.) може бути замінено процедурою «біоєйвер», що робить оцінку їх еквівалентності з оригінальним препаратом менш тривалою та трудомісткою [3]. За цей період опублікований цілий ряд наукових досліджень колективами авторів, в яких приведена методологія цієї процедури і можливості її застосування для оцінки взаємозамінності окремих груп ЛЗ [4–6].

В Україні у зв'язку із процесами гармонізації до вимог з Європейським союзом напрям «біоєйвер» з недавнього часу почав інтенсивно розвиватися. Наукові публікації даного напрямку присвячені переважно дослідженням у межах процедури біоєйвера [7, 8].

Багато досліджень проводиться зарубіжними науковцями й в сфері управління ризиками для якості ЛЗ [9]. Наші дослідники [10–12] також спрямовують свої зусилля на розв'язання проблеми забезпечення якості ЛЗ шляхом впровадження системного підходу до реалізації методології управління ризиками згідно із настановою ICH Q9 і гармонізованим з нею національним документом СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості» [13].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Однак, переглянувши великий масив літературних джерел, що включає зазначені у даній статті, ми не знайшли жодного натікання дослідити процедуру біоєйвера на можливість виявлення ризиків та управління ними. Тому ми вперше спробуємо розповсюдити практику оцінки ризиків для якості на дану сферу.

Нами вже зроблений перший крок до проведення ідентифікації можливих ризиків при виконанні біоєйвера [14]. Методом мозкового штурму були визначені 6 категорій факторів ризиків, за якими будувалася причинно-наслідкова діаграма (діаграма Ішкіави).

Подовження дослідження передбачає не тільки виявлення ризиків, але й їх аналіз та оцінювання. Однак, ідентифікація ризиків для якості та їх оцінка самі по собі не приносять результату. Результат управління ризиками полягає у виборі й реалізації стратегії контролю значимих ризиків, в ухваленні правильних, збалансованих рішень.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Виходячи з вищезазначеного, метою даної роботи по забезпеченню належного виконання процедури біоєквівалентності із дотриманням необхідних вимог до її відтворення стало проведення аналізу ризиків за допомогою відповідних методів аналізу і ранжирування згідно методології загального оцінювання ризиків.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

У відповідності до методології процесу управління ризиками для якості загальне оцінювання ризиків включає такі стадії як ідентифікація, аналіз і оцінювання ризику [13]. Для виконання даної роботи була сформована група з 6 підготовлених в сфері управління ризиками спеціалістів, до складу якої увійшли 3 експерта, обізнаних у питаннях проведення випробу-

вань на біоеквівалентність і, зокрема, із досвідом застосування біоєквівалентності. Ідентифікація ризиків для якості біоєквівалентності проводилася за допомогою наочної методики (причино-наслідкової діаграми Ішикави (Ishikava Diagram, діаграма зв'язку причин та наслідків або діаграма «риб'ячий скелет»)) (рис. 1), що демонструє відношення між якісним показником і факторами, що впливають на нього [15].

Основним тематичним питанням було: «Що може здійснюватися, відбуватися, застосовуватися, використовуватися невірною чи негативним чином вплине на проведення процедури підтвердження еквівалентності генеричного ЛЗ референтному, тобто на біоєквівалентність?». Послідовно ставлення питань дозволило визначити фактори ризиків 1-го, 2-го і 3-го порядку, які за 6-ма категоріями були відображені на побудованій діаграмі (див. рис. 1). Ця техніка дозволила зробити первинне ранжирування факторів, що впливають на досліджувану проблему.

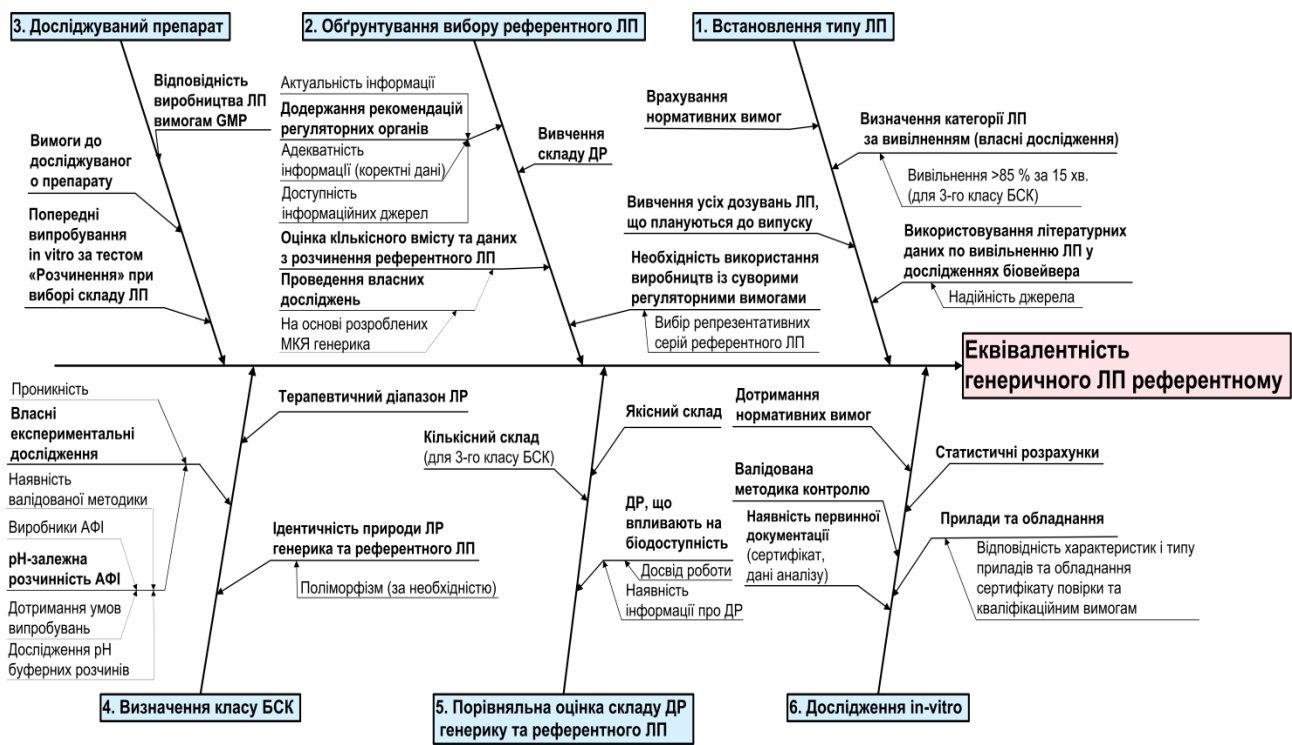


Рис. 1. Діаграма Ішикави для ідентифікації ризиків процедури біоєквівалентності

Зрозуміло, що не всі фактори ризиків у рівній мірі будуть впливати на якість проведення біоєквівалентності і, як наслідок, вимагати першочергових дій. Тому після завершення побудови діаграми наступним кроком став розподіл факторів ризиків за ступенем їх важливості. Ми застосували прийом, коли за допомогою схеми Ішикави визначається значущість факторів ризиків, що впливають на об'єкт аналізу. Для цього кожен учасник мозкового штурму незалежним чином повинний був відібрати з повного складу усіх факторів ризиків лише ті, що на його думку мають найбільший вплив на об'єкт аналізу.

Оцінку здійснювали експерти шляхом виставлення балів за 5-бальною шкалою безпосередньо на схемі поряд із відповідним фактором ризику. В даній

роботі ми керувалися наступними правилами аналізування діаграми Ішикави:

1. до бального оцінювання не повинні бути включатися первинні стрілки-фактори (категорійні фактори або фактори 1-го порядку), а також стрілки-фактори 2-го (3-го) порядку, до яких приєднані стрілки-фактори 3-го (4-го) порядку;

2. у випадку розбіжності думок учасників відносно пріоритетності факторів, проводився наступний тур визначення їх значущості, в ході якого кожен член групи після обговорення знову, незалежно від інших, встановлював на особистому екземплярі схеми найбільш значимі фактори.

Робота з визначення значущості факторів ризиків була організована таким чином. На отриманих копі-

ях розробленої схеми Ішикави (рис. 1) кожен член групи аналізу (експерт, у таблиці – Е), незалежно один від одного, відмічав відповідними балами найбільш значимі фактори. Потім кожен експерт на загальній схемі

проставляв «свої» бали. Зрештою після того, як усі члени групи відобразили свої варіанти на стрілках-факторах діаграми Ішикави, за найбільшим числом балів виявилися найбільш значимі фактори ризику.

Таблиця 1

Експертна оцінка факторів ризиків за діаграмою Ішикави

№ з/п	Фактор ризику	1 тур			2 тур			Середній бал (пріоритет*)
		Е 1	Е 2	Е 3	Е 1	Е 2	Е 3	
1. Встановлення типу ЛП								
1	Врахування нормативних вимог	4	5	5	5	5	5	5 (1)
2	Вивчення усіх дозувань ЛП, що плануються до випуску	3	4	2	3	3	2	3 (2)
3	Вивільнення >85% за 15 хв. (для 3-го класу БСК)	5	4	4	5	5	5	5 (1)
4	Надійність джерела інформації	3	2	2	3	3	3	3 (2)
2. Обґрунтування вибору референтного ЛП								
5	Вивчення складу ДР	1	2	3	3	3	3	3 (2)
6	Вибір репрезентативних серій референтного ЛП	5	4	4	5	4	4	4 (1)
7	Актуальність інформації	4	4	5	5	5	5	5 (1)
8	Адекватність інформації (коректні дані)	4	3	2	4	3	3	3 (2)
9	Доступність інформаційних джерел	3	2	4	3	2	3	3 (2)
10	Проведення власних досліджень на основі розроблених МКЯ генерика	5	4	5	4	4	4	4 (1)
3. Досліджуваний препарат								
11	Вимоги до досліджуваного препарату	3	3	5	4	4	5	4 (1)
12	Попередні випробування <i>in vitro</i> за тестом «Розчинення» при виборі складу ЛП	4	4	3	3	3	3	3 (2)
13	Відповідність виробництва ЛП вимогам GMP	1	2	3	2	2	2	2 (2)
4. Визначення класу БСК								
14	Терапевтичний діапазон ЛР	4	4	5	5	5	5	5 (1)
15	Поліморфізм (за необхідністю)	3	3	3	3	3	3	3 (2)
16	Проникність	4	5	5	4	5	5	5 (1)
17	Наявність валідованої методики	3	3	4	4	4	4	4 (1)
18	Виробники АФІ	2	3	2	2	2	2	2 (2)
19	Дотримання умов випробувань	5	5	5	5	5	5	5 (1)
20	Дослідження рН буферних розчинів	1	2	1	2	3	2	2 (2)
5. Порівняльна оцінка складу ДР генерика та референтного ЛП								
21	Якісний склад	3	3	1	2	2	1	2 (2)
22	Кількісний склад (для 3-го класу БСК)	3	4	4	3	4	4	4 (1)
23	Досвід роботи	2	4	4	3	4	4	4 (1)
24	Наявність інформації про ДР	4	2	3	3	2	3	3 (2)
6. Дослідження <i>in vitro</i>								
25	Дотримання нормативних вимог	5	5	5	5	5	5	5 (1)
26	Валідована методика контролю	4	5	4	4	5	4	4 (1)
27	Наявність первинної документації (сертифікат, дані аналізу)	2	1	3	2	2	2	2 (2)
28	Статистичні розрахунки	3	3	2	3	3	2	3 (2)
29	Відповідність характеристик і типу приладів та обладнання сертифікату повірки та кваліфікаційним вимогам	5	3	4	4	4	4	4 (1)

*Примітка: у дужках останнього стовпця таблиці наведені пріоритети, що відповідають середньому балу: пріоритет 1 – 4–5 балів; пріоритет 2 – 2–3 бали; пріоритет 3 – 1 бал.

Таблиця 2

Обґрунтування пріоритетів обраних факторів ризиків проведення процедури біоєйвера

№ з/п	Порядковий номер	Фактор ризику	Вірогідні наслідки
Пріоритет 1(середній бал 5)			
1	1	Врахування нормативних вимог	Можливість застосування біоєйверу тільки при повній відповідності усім складовим нормованим вимог: лікарські засоби у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову ЛФ; діюча речовина однакова з референтним ЛП і не має вузького терапевтичного індексу та ін.
2	3	Вивільнення >85% за 15 хв. (для 3-го класу БСК)	Недотримання вимоги може привести до невірних висновків щодо можливості застосування біоєйверу та необґрунтованим витратам на етапі фармацевтичної розробки
3	7	Актуальність інформації	Можливість отримання недостовірної інформації, що приведе до неправильних висновків щодо можливості застосування біоєйверу
4	14	Терапевтичний діапазон ЛР	Неправильне визначення розчинності ЛР і відповідно класу БСК, що є однією з головних умов застосування біоєйверу
5	16	Проникність	Неправильне визначення класу БСК, що є однією з головних умов застосування біоєйверу
6	19	Дотримання умов випробувань	Можливість отримання недостовірних результатів, що призведе до неправильного визначення класу БСК і можливості застосування біоєйверу
7	25	Дотримання нормативних вимог	Можливість отримання недостовірних результатів, що призведе до неправдивої еквівалентності ЛП, і, як наслідок, до загрози здоров'ю пацієнта
Пріоритет 1 (середній бал 4)			
8	6	Вибір репрезентативних серій референтного ЛП	Можливість отримання недостовірних результатів, що призведе до неправдивої еквівалентності ЛП, і, як наслідок, до загрози здоров'ю пацієнта
9	10	Проведення власних досліджень на основі розроблених МКЯ генерика	Можливість отримання недостовірної інформації щодо якості ЛП шляхом використання тільки даних сертифікату аналізу виробника
10	11	Вимоги до досліджуваного препарату	Можливість отримання недостовірних результатів, що призведе до неправдивої еквівалентності ЛП, і, як наслідок, до загрози здоров'ю пацієнта
11	17	Наявність валідованої методики	Вірогідність отримання недостовірних результатів, які приведуть до неправильної оцінки еквівалентності розчинності
12	22	Кількісний склад (для 3-го класу БСК)	Можливий вплив кількісного складу ДР на біодоступність
13	23	Досвід роботи	Відсутність необхідних знань та досвіду щодо процедури біоєйвер, ФР і застосування ДР в ЛП, які можуть впливати на біодоступність, та їх кількості, можуть привести до отримання недостовірних результатів
14	26	Валідована методика контролю	Вірогідність отримання недостовірних результатів контролю при проведенні досліджень <i>in vitro</i>
15	29	Відповідність характеристик і типу приладів та обладнання сертифікату повірки та кваліфікаційним вимогам	Можливість отримання недостовірних результатів, що призведе до неправдивої еквівалентності ЛП, і, як наслідок, до загрози здоров'ю пацієнта

Використання методу причинно-наслідкового аналізу дозволило нам поетапно розкрити увесь логічний ланцюг послідовно пов'язаних між собою причинних факторів та визначити першопричинні. Після двох турів аналізу було проведено спільне обговорення думок учасників аналізу, в результаті якого

були визначені пріоритетні фактори ризиків з наступною градацією балів (табл. 1).

Після визначення пріоритетності серед встановлених факторів ризиків з пріоритетом 1 (середній бал ≥ 4) було дано обґрунтування їх вибору (табл. 2). По суті, аргументи щодо найбільш важливих факто-

рів ризиків при проведенні біоєйверу – це можливі наслідки реалізації ризику під впливом цих факторів.

7. Висновки

Проведене дослідження із використанням первинного причинно-наслідкового аналізу за допомогою діаграми Ішикави дозволило серед ідентифікованих ризиків у процедурі біоєйверу експертною оцінкою визначити найбільш пріоритетні. Кожен фактор ризику з пріоритетом 1, що є носієм першопричини потенційного ризику появи проблеми у забезпеченні якості проведення біоєйверу, був обґрунтований встановленням можливих наслідків.

Згідно із методологією управління ризиками для якості наступним кроком необхідно проведення більш глибокого аналізу та оцінювання ризиків з урахуванням складових ризику – потенційної загрози їй вірогідності. Застосування відповідних методів зробить можливим отримання якісних та, якщо це буде необхідно, кількісних даних щодо встановлення рівнів ризиків, притаманних процедурі біоєйвера. Також, що є найголовнішим, заплановану роботу з управління ризиками ми пов'язуємо з прийняттям на її підставі ефективних рішень щодо запобіжних дій із забезпечення відповідності процедури біоєйвера встановленим вимогам.

Література

1. Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу [Текст]. – Наказ МОЗ України, 2015. – № 460. – Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>

2. СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – 59 с.

3. Who Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical Preparations. [Text]. – Geneva, 2006. – 478 p. – Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf

4. Шохин, И. Е. Изучение сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств» [Текст]: дис. ... канд. фарм. наук / И. Е. Шохин. – М., 2009. – 131 с.

5. Шохин, И. Е. Оценка возможности замены исследованной биоэквивалентности in vivo на изучение сравнительной кинетики растворения in vitro (процедура «биоэвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков») [Текст] / Г. В. Раменская, Г. Ф. Василенко, Е. А. Малашенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 2. – С. 64–66.

6. Кулинич, Ю. И. Применение процедуры «биоэвер» для оценки эквивалентности in vitro воспроизведенных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [Текст] / Ю. И. Кулинич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 3 (4). – С. 68–74. – Режим доступу: http://dissolutiontech.ru/assets/files/8_kulinich.pdf

7. Бобрицька, Л. О. Вивчення кінетики розчинення лікарських препаратів з валіцикловіром [Текст] / Л. О. Бобрицька, О. С. Назарова, Ю. М. Вербова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 6 (20). – С. 4–9.

8. Назарова, О. С. Вивчення кінетики розчинення

лікарських препаратів з орнідазолом [Текст] / О. С. Назарова, Л. О. Бобрицька // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 4 (24). – С. 13–18.

9. Моллах, А. Х. Управление рисками в фармацевтическом производстве [Текст] / А. Х. Моллах, М. Лонгс, Г. С. Бейсмен. – 1-е изд. – М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2014. – 472 с.

10. Кашуцкий, С. Н. Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки [Текст] / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярев // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 54–62.

11. Кашуцкий, С. Н. Некоторые аспекты управления рисками для качества процессов производства лекарственного средства «Фенспирида гидрохлорид, таблетки покрытые оболочкой, 0,08 г» на этапе фармацевтической разработки [Текст] / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярев та ін. // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – № 11. – С. 49–53.

12. Якубчук, О. М. Идентификация рисков для качества на этапе фармацевтической разработки комбинированных очных капель для терапии глаукомы [Текст] / О. М. Якубчук, С. В. Русанова, О. Г. Фетисова, Л. М. Андриюкова, В. К. Яковенко // ScienceRise. – 2015. – Т. 12, № 4 (17). – С. 15–20. doi: 10.15587/2313-8416.2015.56944

13. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.

14. Вісич, С. Ю. Визначення основних факторів ризиків при проведенні процедури біоєйвер [Текст]: Х наук.-практ. конф. / С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андриюкова та ін. // Управління якістю в фармації. – Харків: НФаУ, 2016. – С. 43–44.

15. Risk management – Risk assessment techniques: IEC/FDIS 31010:2009(E) [Text]. – International Electrotechnical Commission, 2009. – 92 p.

References

1. On Amendments to the Procedure for the expertise of registration materials for medicinal products submitted for State registration (re-registration) as well as the expertise of amending registration materials during registration certificate validity and adoption of procedure for verification of materials added to the application for State registration of particular drug products on their amount (2015). Order of MOH of Ukraine, 460. Available at: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>

2. ST-N MOZU 42-7.1:2014. Likars'ki zasoby. Doslidzhennia bioekvivalentnosti [Medicinal products. Bioequivalence study] (2014). Ministry of Health of Ukraine, 59.

3. Who Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical Preparations. (2006). Geneva, 478. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf

4. Shokhyn, I. E. (2009). Yzuchenye sravnytel'noj kynytyky rastvorenyia henerycheskykh lekarstvennykh sredstv» [Study of comparative dissolution kinetics of generic drugs]. Moscow, 131.

5. Ramenskaia, G. V., Vasylenko, G. F., Malashenko, E. A. (2011). Otsenka vozmozhnosti zameny yssledovanyj byoekvyvalentnosti in vivo na yzuchenye sravnytel'noj kynytyky rastvorenyia in vitro (protsedura «byovejver») pry opredeleny vzaymozamieniamosty lekarstvennykh sredstv («dzhenerykov») [Evaluation of the possibility of in vivo bioequivalence study replacing by the study of in vitro comparative dissolution kinetics (procedure «biowaiver») for determination of interchangeability of drugs («generics»)]. Chemical-pharmaceutical magazine, 45 (2), 64–66.

6. Kulynich, Yu. I. (2013). Primenenie protcedury «bioeiver») dlia otcenki ekvivalentnosti in vitro vosproizvedennykh nesteroidnykh protivovospalitelnykh

lekarstvennykh sredstv [Use of «biowaiver» procedure for in vitro equivalence assessment of generic non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Development and registration of medicinal products. 3 (4), 68–74. Available at: http://dissolutiontech.ru/assets/files/8_kulinich.pdf

7. Bobryts'ka, L. O., Nazarova, O. S., Verbova, Yu. M. (2011). Vyvchennia kinetyky rozchynennia likars'kykh preparativ z valatsyklovirom [Study of dissolution kinetics of drugs with valacicovir]. Management, economics and quality assurance in pharmacy, 6 (20), 4–9.

8. Nazarova, O. S., Bobryts'ka, L. O. (2012). Vyvchennia kinetyky rozchynennia likars'kykh preparativ z ornidazolom [Study of dissolution kinetics of drugs with ornidazole]. Management, economics and quality assurance in pharmacy, 4 (24), 13–18.

9. Mollakh, A. Kh., Longs, M., Beismen, G. S. (2014). Upravlenie riskami v farmatsevticheskom proizvodstve [Risk management in the pharmaceutical industry]. Moscow: Group of companies VIALEK, 472.

10. Kashutckii, S. N., Rusanova, S. V., Dikhtiarev, S. I. (2013). Provedenie obshchei otsenki riskov dlia kachestva i optimizatsii sostava tabletok, pokrytykh obolochkoi, na etape farmatsevticheskoi razrabotki [Carrying out an overall assessment of the risks for quality and optimization of composition of coated tablets at the stage of pharmaceutical development]. Farmakom, 3, 54–62.

11. Kashutckii, S. N., Rusanova, S. V., Dikhtiarev, S. I. et. al. (2015). Nekotorye aspekty upravleniia riskami dlia kachestva protsessov proizvodstva lekarstvennogo sredstva «Fenspirida gidrokhlid, tabletki pokrytye obolochkoi, 0,08 g» na etape farmatsevticheskoi razrabotki [Some aspects of the risk management for quality of manufacturing process of drug «Fenspiride Hydrochloride coated tablets, 0.08 g» at the stage of pharmaceutical development]. Chemical-pharmaceutical magazine, 11, 49–53.

12. Jakubchuk, O. M., Rusanova, S. V., Fetisova, O. G., Andriukova, L. M., Jakovenko, V. K. (2015). Risk identification for quality on stage of pharmaceutical development of combined eye drops for glaucoma treatment. ScienceRise, 12/4 (17), 15–20. 10.15587/2313-8416.2015.56944

13. ST-N MOZU 42-4.2:2011. Likarski zasobi. Upravlinnia rizikami dlia iakosti (ICH Q9) [Medicinal products. Quality Risks Management] (2011). Ministry of Health of Ukraine, 30.

14. S. Yu. Visych, S. V. Rusanova, L. M. Andriukova et al. (2016). Determination of main risk factors during biowaiver procedure. Quality Management in Pharmacy. Kharkiv: NFAU, 43–44.

15. Risk management – Risk assessment techniques: IEC/FDIS 31010:2009(E) (2009). International Electrotechnical Commission, 92.

Дата надходження рукопису 07.06.2016

Вісич Світлана Юрїївна, здобувач, кафедра промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: promek-ipksf@nuph.edu.ua

Русанова Світлана Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: promek-ipksf@nuph.edu.ua

Андриюкова Лариса Миколаївна, доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, доцент, кафедра промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

Доровський Олександр Вікторович, доктор економічних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002