

Є. С. ШАКІН¹, Н. М. АСМОЛОВА¹, Т. Г. ЯРНИХ²

ТОВ «Фарма Старт»¹

Національний фармацевтичний університет²

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ НА ОСНОВІ СУБСТАНЦІЇ ФЕНІБУТ

У межах фармацевтичної розробки необхідним є визначення об'єму та порядку робіт, направлених на стандартизацію лікарського засобу. В даному аспекті досягнення умов стандартизації на відповідних стадіях виробничого процесу, а також проведення процедур контролю якості при випуску препарату є актуальними.

Метою роботи є вивчення фармакологічних показників якості лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул на основі субстанції фенібут.

Результати. Побудована стратегія контролю препарату Біфрен, капсули по 250 мг. З урахуванням рекомендацій керівництва ICH Q8 проведені роботи з визначення Цільового профілю якості препарату, результати яких покладені в основу концепції розробки документації зі стандартизації лікарського засобу, зокрема, специфікацій для контролю якості продукції. Дослідження фармакологічних показників полягало у вивченні однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, середньої маси вмісту капсули, однорідності маси вмісту капсули, а також розпадання капсул та їх розчинення. При проведенні робіт з вивчення стабільності лікарського засобу вивчені умови та розроблені критерії прийнятності для включення фармакологічних показників у специфікацію на вивчення стабільності.

Висновки. Результати експериментальних досліджень були застосовані при розробці методики контролю якості на лікарський засіб Фенібут, капсули, 250 мг, а також специфікації на випуск серій препарату та до специфікацій на відповідну проміжну продукцію. В результаті проведеного комплексу робіт визначені допустимі норми фармакологічних показників, межі яких характеризують більш жорсткий підхід стосовно вимог до проміжних продуктів у порівнянні з нормами для готової продукції, що є одним із доказових елементів функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів на підприємстві ТОВ «Фарма Старт».

Ключові слова: ноотропний препарат; тверді желатинові капсули; стратегія контролю; стандартизація; специфікація; стабільність; оцінка ризиків

E. S. SHAKIN, N. M. ASMOLOVA, T. G. YARNYKH

THE STUDY OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL PARAMETERS FOR THE STANDARDIZATION OF HARD GELATIN CAPSULES ON THE BASE OF THE SUBSTANCE PHENIBUT

Within the pharmaceutical development is necessary to determine the volume and the order of operations aimed at standardizing a medicine. In this aspect is important the achieving of standardization conditions at appropriate stages of the production process and conducting the quality control procedures at the release of a medicine.

Aim. To study the pharmaco-technological parameters of a medicine in the form of hard gelatin capsules on the base of the substance phenibut.

Results. It has been built the control strategy of Bifren medicine, capsules of 250 mg. Taking into account the recommendations of the leadership ICH Q8 there were conducted the works on determination the medicine's quality target profile. Obtained results was formed the basis of the concept of documentation development for standardization of medicines, particularly, specifications for quality control of the products. The study of pharmaco-technological parameters was consisted in the study of the uniformity content of active ingredient per unit dosage of the medicine, the average weight of the capsule content, the uniformity of the mass of the capsule content, and the disintegration and dissolution of capsules. When carried out the works of assessment of the stability of a medicine there were studied conditions and developed eligibility criteria to include pharmaco-technological parameters in the specification on the stability studying.

Conclusions. The results of experimental studies were used in the development of quality control methods for the medicine Phenibut, capsules of 250 mg and specifications for a series of a medicine

and to specifications on corresponding intermediate products. A result of conducted complex works were defined permissible limits of pharmaco-technological indicators which characterized more rigid approach to the requirements for intermediate products compared with the standards for the finished product, which is one of the provable elements of the system ensure the quality of medicines in the company "Pharma Start".

Key words: nootropic medicines; hard gelatin capsules; control strategy; standardization; specification; stability; risk assessment

Е. С. ШАКИН, Н. Н. АСМОЛОВА, Т. Г. ЯРНЫХ

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ ФЕНИБУТ

В рамках фармацевтической разработки необходимым является определение объема и порядка работ, направленных на стандартизацию лекарственного средства. В данном аспекте исследования по достижению условий стандартизации на соответствующих стадиях производственного процесса, а также проведению процедур контроля качества при выпуске препарата актуальны.

Целью работы является изучение фармакологических показателей качества лекарственного средства в форме твердых желатиновых капсул на основе субстанции фенибут.

Результаты. Построена стратегия контроля препарата Бифрен, капсулы по 250 мг. С учетом рекомендаций руководства ICH Q8 проведены работы по определению Целевого профиля качества препарата, результаты которых положены в основу концепции разработки документации по стандартизации лекарственного средства, в частности, спецификаций для контроля качества продукции. Исследование фармакологических показателей заключалось в изучении однородности содержимого действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, средней массы содержимого капсулы, однородности массы содержимого капсулы, а также распадаемости капсул и их растворения. При проведении работ по изучению стабильности лекарственного средства изучены условия и разработаны критерии приемлемости для включения фармакологических показателей в спецификацию на изучение стабильности.

Выводы. Результаты экспериментальных исследований были применены при разработке методики контроля качества на лекарственное средство Фенибут, капсулы, 250 мг, а также спецификации на выпуск серий препарата и спецификаций на соответствующую промежуточную продукцию. В результате проведенного комплекса работ определены допустимые нормы фармакологических показателей, пределы которых характеризуют более жесткий подход относительно требований к промежуточным продуктам в сравнении с нормами для готовой продукции, которая является одним из доказательных элементов функционирования системы обеспечения качества лекарственных средств на предприятии ООО «Фарма Старт».

Ключевые слова: ноотропный препарат; твердые желатиновые капсулы; стратегия контроля; стандартизация; фармакологические показатели; спецификация; стабильность; оценка рисков

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Лікарські препарати, що містять фенібут, є представниками групи ноотропних засобів, існування яких у сучасному світі, наповненому стресами різного характеру, стає все більш актуальним. Перший ноотропний засіб Пірацетам було розроблено і випробувано понад 50 років тому, але і в даний час багато вчених світу працює над створенням лікарських засобів, здатних захистити людину від стресів і негативного впливу на нервову систему. Згідно з визначенням ВООЗ ноотропи підвищують розумову діяльність людини, посилюють пам'ять, покращують стійкість головного мозку до агресивних атак, стимулюють процеси навчання. Перераховані свідчення відносяться і до препаратів фенібуту, який поряд з перерахованим вище усуває неспокій, страх, психоемоційне напруження, покращує сон, зменшує прояви астеничних станів [1, 3].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За результатами виконання завдання, поставленого перед фармацевтичною розробкою, було створено виробничу формулу та розроблено нову технологію для лікарського засобу на основі діючої речовини фенібут у формі твердих желатинових капсул. Параметри ведення технологічного процесу та встановлені точки контролю у процесі виробництва продемонстрували можливість отримання продукції стабільної якості.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Наукові дослідження в рамках фармацевтичної розробки препарату на основі субстанції фенібут потребують стандартизації лікарської форми з метою побудови стратегії контролю, а також отримання необхідної доказової бази, що препарат виробляється підприємством із забез-

печенням стабільної якості [12]. Враховано, що при стандартизації твердих желатинових капсул значну частку досліджень складають фармакотехнологічні показники, розробка яких спрямована на проведення контролю якості одержуваних продуктів і необхідна для підтвердження стабільності технологічного процесу [7, 8].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Стратегія контролю препарату Біфрен, капсули по 250 мг побудована з урахуванням рекомендацій керівництва ICH Q8 [10], згідно з якою були проведені дослідження щодо встановлення Цільового профілю якості препарату (Quality Target Product Profile), базуючись на характеристиках референтного лікарського засобу Ноофен, таблетки по 250 мг виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія, а також з урахуванням специфіки досліджуваного лікарського засобу та за умови його фармацевтичної еквівалентності [9].

Таким чином, фармацевтична розробка має включати блок робіт, направлених на стандартизацію отриманого лікарського засобу та розробку специфікацій як на готову, так а на проміжну продукцію [5].

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виробництво твердих желатинових капсул характеризується послідовністю виконання ряду технологічних операцій, а перехід від однієї стадії виробництва до іншої може бути санкціонованим за умови відповідності проміжного продукту показниками специфікації на проміжний продукт. У результаті проведених досліджень при розробці технології та складу препарату Біфрен, капсули по 250 мг визначені характеристики, які можуть суттєво змінюватись під впливом параметрів ведення технологічного процесу та властивостей діючої чи допоміжних речовин. Такі характеристики ідентифіковані як критичні характеристики якості препарату (Critical Quality Attributes). Для аналізу переліку потенційних критичних характеристик та з метою градації ступеня впливу перемінних процесу на показники якості продукції, яку отримують на відповідних стадіях технологічного процесу, а також на готовий продукт, були застосовані інструменти системи ризик-менеджменту якості (Quality Risk Management) у відповідності з рекомендаціями керівництва ICH Q9 [11]. Серед ідентифікованих критичних характеристик якості препарату Біфрен, капсули по 250 мг фармакотехнологічним показникам якості відводиться особливе місце.

Враховуючи вищесказане, роботи, спрямовані на визначення критеріїв прийнятності та стандартизацію отриманої лікарської форми,

проводилися з урахуванням фармакопейних вимог і згідно з тими показниками якості, які вказані в загальній статті на капсули ДФУ [2]. З метою одержання доказової бази щодо якості препарату та відповідності технологічного процесу його отримання експериментальні дослідження були сконцентровані на вивченні фармако-технологічних показників, таких як однорідність маси, однорідність вмісту, розпадання та розчинення.

З метою забезпечення умов інкапсулювання на капсулонаповнювальній машині маса для капсулювання має відповідати заданим технологічними властивостями. При цьому необхідно витримати точність дозування для кожної капсули. Враховуючи таку умову, було проведено дослідження зразків отриманого проміжного продукту та вивчено показник однорідності вмісту діючої речовини в масі для капсулювання. Роботи здійснювались у відповідності до вимог ДФУ згідно зі статтею «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу», якою зокрема для капсул передбачено, що препарат витримує випробування, якщо вміст не більше як в одній одиниці виходить за межі 85-115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75-125 % від середнього вмісту в препараті. За результатами проведених експериментальних досліджень отриманих зразків проміжної продукції – маси для капсулювання в специфікацію було введено параметр контролю однорідності вмісту діючої речовини в наважці маси для капсулювання з наступними допустимими нормами: «від 90,0 % до 110,0 % фенібуту ($C_{10}H_{13}N_2O \cdot HCl$) в наважці для капсулювання, еквівалентний 250 мг фенібуту», що демонструє більш жорсткий критерій прийнятності, ніж указаний в фармакопеї. Регламентація більш жорстких вимог щодо якості проміжних продуктів забезпечує гарантію якості готової продукції і демонструє виконання принципів Належної практики виробництва лікарського засобу [4].

Згідно з послідовністю виконання операцій технологічного процесу наступна стадія полягає у наповненні капсул масою для капсулювання на капсулонаповнювальній машині. Зазначена стадія технологічного процесу характеризується складністю та особливою відповідальністю при отриманні готового лікарського засобу, включає критичні параметри процесу і отримання проміжних продуктів з критичними характеристиками якості. Тому для цієї стадії передбачено ряд етапів контролю, в тому числі і за фармакотехнологічними показниками. Дослідження зразків отриманої на стадії проміжної продукції полягало у визначенні показників середньої маси вмісту капсули, однорідності маси вмісту капсули, а також розпадання капсул, однорід-

**РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РОЗРОБЦІ ПОКАЗНИКІВ,
ВВЕДЕНИХ У СПЕЦИФІКАЦІЮ НА ПРОМІЖНУ ПРОДУКЦІЮ – БІФРЕН,
КАПСУЛИ ПО 250 мг, НЕРОЗФАСОВАНІ**

Фармако-технологічний показник	Вимоги ДФУ	Критерій прийнятності, введений у специфікацію на проміжну продукцію
Однорідність маси вмісту капсули	Лікарський засіб витримав випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує значення, зазначене у таблиці 2.9.5.-1. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує значення, зазначене у таблиці 2.9.5.-1	Не більше двох індивідуальних мас вмісту капсул можуть відхилитися від середньої маси на $\pm 7,5\%$. При цьому жодна індивідуальна маса не повинна відхилитися від середньої маси вмісту капсули більш ніж на 15%
Середня маса вмісту капсули	Для капсул з середньою масою 300 мг і більше допускається відхилення $7,5\%$	Від 332,5 мг до 367,5 мг ($350\text{ мг} \pm 5\%$)
Розпадання	Препарат витримав випробування, якщо всі капсули розпалися	Не більше 30 хв
Однорідність дозованих одиниць	ДФУ, 2.9.40, критерій прийнятності як для твердих, так і рідких дозованих форм	Критерії прийнятності мають відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
Розчинення	Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для кожної одиниці випробовуваного препарату за 45 хвилин у розчин має перейти не менше 75% і не більше 115% діючої речовини від її вмісту, зазначеного у розділі «Склад». Якщо одна з одиниць випробовуваного препарату не відповідає цій вимозі, проводять дослідження розчинення ще шести одиниць випробовуваного препарату. Усі додаткові шість одиниць випробовуваного препарату мають відповідати вищезазначеній вимозі	Не менше 80% (Q) фенібуту ($C_{10}H_{13}N_2O\text{ HCl}$) від указанного в розділі «Склад на одну капсулу» за 30 хвилин

ності дозованих одиниць та розчинення. Експериментальні дослідження проводилися у відповідності до вимог відповідних статей ДФУ [2]. Отримані результати, за якими розроблені фармакологічні показники, введені в специфікацію на проміжну продукцію, наведені у табл. 1.

Для контролю якості готової продукції було розроблено дві специфікації, одна з яких передбачена для контролю серій готового лікарського засобу Біфрен, капсули по 250 мг, які випускаються підприємством, а також специфікація у форматі методики контролю якості, яка затверджується уповноваженим компетентним органом держави і передбачає контроль препарату на протязі терміну його придатності. Експериментальні роботи в межах стандартизації готового лікарського засобу були зорієнтовані на розробку фармакологічних показників якості і проводилися у відповідності до вимог ДФУ [2] та з урахуванням результатів визначення Цільового профілю якості препарату. Дослідження зразків готової продукції проводилися з метою розробки фармакологічних показників середньої маси вмісту капсул, розпадання капсул, однорідності дозованих одиниць та розчинення капсул. Встановлені критерії прийнятності, які в послідовності були введені до специфіка-

цій. Результати проведених досліджень представлені у табл. 2.

Фармацевтична розробка лікарського засобу включає комплекс робіт, пов'язаних із вивченням стабільності отриманого лікарського засобу. Метою вивчення стабільності продукту є визначення умов його зберігання та терміну придатності за вказаних умов зберігання при розміщенні на ринку. Специфікація для контролю стабільності готового лікарського засобу має включати ті параметри якості лікарського засобу, які можуть змінюватися в процесі його зберігання [6]. При розробці програми вивчення стабільності та специфікації, згідно з якою проведено вивчення стабільності препарату, врахований Цільовий профіль якості препарату Біфрен, капсули по 250 мг, одним із елементів якого визначена стабільність.

Проведені експериментальні дослідження із зразками препарату Біфрен, капсули по 250 мг продемонстрували, що в специфікацію, згідно з якою передбачено здійснювати контроль якості готового лікарського засобу на протязі періоду вивчення його стабільності, мають бути введені і фармакологічні показники, зокрема, показники розпадання та розчинності капсул. Випробування проводилися у відповідності до

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ РОЗРОБКИ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
ДЛЯ СПЕЦИФІКАЦІЙ НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ БІФРЕН, КАПСУЛИ ПО 250 МГ

Фармако-технологічний показник	Вимоги ДФУ	Критерій прийнятності, введений у специфікацію на випуск	Критерій прийнятності, введений у методику контролю якості
Середня маса вмісту капсули	Для капсул з середньою масою 300 мг і більше допускається відхилення 7,5 %	Від 332, 5 мг до 367,5 мг (350 мг \pm 5 %)	Від 332, 5 мг до 367,5 мг (350 мг \pm 5 %)
Розпадання	Препарат витримав випробування, якщо всі капсули розпалися	Не більше 30 хв	Не більше 30 хв
Однорідність дозованих одиниць	ДФУ, 2.9.40, критерій прийнятності як для твердих, так і рідких дозованих форм	Критерії прийнятності мають відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)	Критерії прийнятності мають відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
Розчинення	Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для кожної одиниці випробовуваного препарату за 45 хвилин у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від її вмісту, зазначеного у розділі «Склад». Якщо одна з одиниць випробовуваного препарату не відповідає цій вимозі, проводять дослідження розчинення ще шести одиниць випробовуваного препарату. Усі додаткові шість одиниць випробовуваного препарату мають відповідати вищезазначеній вимозі	Не менше 80 % (Q) фенібуту (C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O HCl) від указанного в розділі «Склад на одну капсулу» за 30 хвилин	Не менше 80 % (Q) фенібуту (C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O HCl) від вказаного в розділі «Склад на одну капсулу» за 30 хвилин

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИЗНАЧЕНІ КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ, ВКЛЮЧЕНІ В СПЕЦИФІКАЦІЮ
НА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БІФРЕН, КАПСУЛИ ПО 250 МГ

Фармако-технологічний показник	Вимоги ДФУ	Критерій прийнятності, введений у специфікацію на вивчення стабільності
Розпадання	Препарат витримав випробування, якщо всі капсули розпалися	Не більше 30 хв
Розчинення	Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для кожної одиниці випробовуваного препарату за 45 хвилин у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від її вмісту, зазначеного у розділі «Склад». Якщо одна з одиниць випробовуваного препарату не відповідає цій вимозі, проводять дослідження розчинення ще шести одиниць випробовуваного препарату. Усі додаткові шість одиниць випробовуваного препарату мають відповідати вищезазначеній вимозі	Не менше 80 % (Q) фенібуту (C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O HCl) від указанного в розділі «Склад на одну капсулу» за 30 хвилин

вимог ДФУ [2]. Результати та визначені критерії прийнятності, включені в специфікацію на вивчення стабільності, наведені в табл. 3.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. За результатами наукових досліджень, направлених на стандартизацію лікарського засобу, визначений Цільовий профіль якості для препарату Біфрен, капсули по 250 мг. Вивчені фармакологічні показники якості та встановлені критерії прийнятності,

які були включені в специфікації на готовий лікарський засіб, у специфікації на проміжну продукцію та специфікацію на вивчення стабільності.

2. Результати проведених наукових робіт демонструють, що для ряду фармакологічних показників, введених у специфікації на проміжну продукцію, критерії прийнятності мають більш жорсткі межі у порівнянні з критеріями прийнятності для готового продукту, що служить елементом досягнення впевненості, що технологічний про-

цес проводиться відповідно до вимог нормативної документації, а отримані проміжні продукти відповідають регламентованим показникам якості, чим забезпечується гарантія якості готового лікарського засобу протягом терміну його придатності.

- Застосування елементів системи ризик-менеджменту якості в процесі фармацевтич-

ної розробки лікарських засобів демонструє можливість зниження ідентифікованих ризиків у параметрах технологічного процесу на відповідних його стадіях.

Розроблена на ТОВ «Фарма Старт» стратегія етапів контролю впроваджена в процес виробництва лікарського засобу Біфрен, капсули по 250 мг.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Бурчинський, С. Г. Препарат ноофен (Фенибут): властивості, перспективи застосування та місце серед ноотропних засобів // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 1–4.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Х. : РИРЕГ, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Мехилане, Л. С. Фармакологія і клініка фенибуту / Л. С. Мехилане, Л. К. Ряго, Л. Х. Алликметс. – Тарту : Изд-во ТГУ, 1990. – 148 с.
- Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2011. – Офіц. вид. – К. : М-во охорони здоров'я України, 2015. – 336 с.
- Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : настанова 42–3.2:2004 / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – К. : МОЗ України, 2004. – 38 с.
- Руководство по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности : руководство 42–3.3:2004 / В. Георгієвський, Н. Ляпунов, Е. Безуглая и др. – К. : МЗ Украины, 2004. – 60 с.
- Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. В 2-х т. / под ред. В. П. Георгієвського, Ф. А. Конева. – Т. 2. – Х. : РИРЕГ, 2000. – 784 с.
- Стандартизация лекарственных форм фенибуту / Л. А. Чекрышкина, В. А. Дубовик, Т. И. Ярыгина, Г. Г. Перевозчикова // Фармация. – 2004. – № 5. – С. 14–15.
- WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations // WHO Technical Report Series. – 2006. – № 937, Annex 7.
- ICH Q8(R₂). Pharmaceutical Development : International conference on harmonization of technical requirements of pharmaceuticals for human use. – Approved Aug. 2009.
- ICH Q9. Quality Risk Management : International conference on harmonization of technical requirements of pharmaceuticals for human use. – Approved Nov. 09.2005.
- ICH Q10. Pharmaceutical Quality Systems : International conference on harmonization of technical requirements of pharmaceuticals for human use. – Approved Jun. 04.2008.

REFERENCES

- Burchynskiy, S. H. (2002). *Liky*, 1–2, 1–4.
- Derzh. p-vo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. (2nd ed.). (Vol. 1). Kharkiv: RIREH, 1128.
- Mekhylan, L. S., Riaho, L. K., Allykmets, L. Kh. (1990). *Farmakolohiia i klinika fenibuta*. Tartu: Izd-vo THU, 148.
- Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka. (2015). *Nastanova ST-N MOZU 42–4.0:2011*. Kyiv, 336.
- Nastanovy z yakosti. Likarski zasoby. Spetsyifikatsii: kontrolni vyprobuvannia ta kryterii pryiniatnosti. (2004). *Nastanova 42–3.2:2004*. Kyiv, 38.
- Georgievskii, V., Liapunov, N., Bezuglaia, E. et. al. (2004). *Rukovodstvo 42–3.3:2004. Rukovodstvo po kachestvu. Lekarstvennye sredstva. Ispitanyia stablynost*. (Vols. 1–2; Vol. 1). Kyiv, 60.
- Georgievskii, V. P., Konev, F. A. (Eds.). (2000). *Tekhnologiya i standartyzatsia lekarstv*. Kharkov: RYREH, 2, 784.
- Chekrishkyna, L. A., Dubovyk, V. A., Yarihyina, T. Y., Perevozchikova, H. H. (2004). *Farmatsyia*, 5, 14–15.
- WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2006). *WHO Technical Report Series*, 937, Annex 7.
- ICH Q8 (R₂). Pharmaceutical Development. (2009). *International conference on harmonization of technical requirements of pharmaceuticals for human use*.
- ICH Q9. Quality Risk Management. (2005). *International conference on harmonization of technical requirements of pharmaceuticals for human use*.
- ICH Q10. Pharmaceutical Quality Systems. (2008). *International conference on harmonization of technical requirements of pharmaceuticals for human use*.

Адреса для листування:
03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8.
Тел. +38 0506342088. E-mail: Sh.e.s.@list.ru
ТОВ «Фарма Старт», компанія Acino Group

Надійшла до редакції 08.02.2017 р.