

РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЮ НА ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

О. О. Салій^{1,2}, канд. фарм. наук, доцент,
М. О. Сінчук¹, начальник відділу контролю якості

¹ТОВ «БІОТЕСТЛАБ»,
вул. Лебедєва, 1, м. Київ, 03143, Україна
e_saliy@biotestlab.net

²Київський національний університет технологій та дизайну, м Київ, Україна
вул. Немировича-Данченка, 2, Київ, 01011, Україна

У статті представлено розробку підходів до лабораторного контролю та результати досліджень, що стосуються стандартизації методик на ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» для забезпечення якості ветеринарних препаратів. Увагу приділено методикам біологічного контролю якості ветеринарних препаратів: мікробіологічна чистота, реакція гемаглютинації (РГА), визначення інфекційної активності ембріональних вакцин. Оскільки такі методи характеризуються малою автоматизацією, низькою точністю, впливом на результат похибкою за рахунок виконання персоналом операцій ручним способом, відсутністю регуляторно визначених підходів щодо валідації методів. Експериментально досліджено вплив на достовірність отриманих результатів по визначенню титру інфекційної активності вірусу наступних факторів: якість та концентрації застосованої суспензії еритроцитів півня, тривалість культивування вірусу, техніка виконання контролером кожної операції методики. Дослідження по впливу вказаних факторів проведено на прикладі визначення титру інфекційної активності вірусу хвороби Ньюкасла. Встановлено підходи обліку отриманих результатів методом якісної РГА, а саме візуальний контроль реакції гемаглютинації на склі та на плашці. Проведено порівняльну характеристику обліку результатів для виявлення гемаглютиніну вірусу хвороби Ньюкасла на склі (з використання 2 % суспензії еритроцитів) та на плашці (з використання 1% суспензії еритроцитів). Представлено результати міжлабораторних порівняльних тестувань мікробіологічних методик, проведених з метою перевірки кваліфікації та достовірності результатів. Продемонстровано, що належна організація лабораторного контролю у заходах як підтвердження результатів контролю кількісних методів і оцінка біологічного матеріалу шляхом стандартизації методик, проведення внутрішніх лабораторних тестувань та участь в міжлабораторних порівняльних випробуваннях забезпечує та гарантує якість ветеринарних препаратів.

Ключові слова: БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ КОНТРОЛЮ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ МЕТОДИК, ВНУТРІШНІ ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТУВАННЯ, МІЖЛАБОРАТОРНІ ПОРІВНЯЛЬНІ ВИПРОБУВАННЯ.

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO LABORATORY CONTROL OF «BIOTESTLAB» LTD TO ENSURE QUALITY OF VETERINARY PREPARATIONS

O. O. Saliy^{1,2}, M. O. Sinchuk¹

¹«Biotestlab» Ltd.,
1, Academica Lebedeva str, Kyiv, 02000, Ukraine
e_saliy@biotestlab.net

²Kyiv National University of Technologies and Design,
2, Nemyrovycha-Danchenka str, Kyiv, 01011, Ukraine.

The article presents the development of approaches to laboratory control and the results of research related to the standardization of methods at Ltd "BIOTESTLAB" to ensure the quality of veterinary drugs. Attention is paid to the methods of biological quality control of veterinary drugs: microbiological purity, hemagglutination reaction (HAR), determination of infectious activity of embryonic vaccines. Because such methods are characterized by low automation, low accuracy, the impact on the result of error due to personnel performing operations manually, the lack of regulatory approaches to validation of methods. The influence on the reliability of the obtained results on determining the titer of infectious activity of the virus of the following factors: quality and concentration of the applied suspension of erythrocytes of a rooster, duration of cultivation of a virus, technique of performance by the controller of each operation of a technique is investigated. Studies on the influence of these factors were conducted on the example of determining the titer of infectious activity of Newcastle disease virus. Approaches to accounting for the obtained results by the method of qualitative HAR, namely visual control of hemagglutination reaction on glass and on a plate are established. A comparative characterization of the results for the detection of hem agglutinin of Newcastle disease virus on glass (using 2% suspension of erythrocytes) and on the plate (using 1% suspension of erythrocytes). The results of inter-laboratory comparative tests of microbiological methods conducted to verify the qualification and reliability of the results are presented. It is demonstrated that the proper organization of laboratory control in measures to confirm the results of control of quantitative methods and evaluation of biological material by standardizing methods, conducting internal laboratory testing and participation in inter-laboratory comparative tests ensures and guarantees the quality of veterinary drugs.

Keywords: BIOLOGICAL METHODS OF CONTROL, STANDARDIZATION OF METHODS, INTERNAL LABORATORY TESTING, INTER-LABORATORY COMPARATIVE TESTS.

З метою реалізації стратегічного курсу України щодо Євроінтеграції Міністерство аграрної політики та продовольства України наказом № 606 від 10.11.2017 р. встановило єдиний для всієї території України режим правового регулювання для виробників ветеринарних препаратів за правилами та вимогами GMP (Vabishchevych, 2018). Біотехнологічні компанії мають гарантувати та вдосконалювати якість ветеринарних препаратів шляхом регулярного перегляду методів контролю якості враховуючи принципи GMP, вимоги Державної фармакопеї (ДФУ) та керівництв до валідації методик (Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky ta prodovolstva Ukrainy No 606 vid 10.11.2017, 2018). Особливу увагу приділено біологічним методам контролю, оскільки такі методи характеризуються малою автоматизацією, низькою точністю, впливом на результат похибкою за рахунок виконання персоналом операцій ручним способом, відсутністю регуляторно визначених підходів щодо валідації методів, тощо. У більшості методи тестування вакцин доступні як напрямок та не мають чіткої деталізації у виконанні, а стандарти та еталони для порівняння –

також біологічні речовини, які не характеризуються належним чином хімічними або фізичними засобами, і порівнюються як подібні з подібними.

Отже, кожне підприємство має розробити ефективну модель фармацевтичної системи якості з урахуванням своїх специфічних особливостей виробництва, організаційної структури на підставі чинних вимог міжнародних стандартів якості ISO 9001 (DSTU ISO 9001:2015) та галузевих нормативних документів з питань фармацевтичної системи якості (Nakaz Ministerstva ahraanoi polityky ta prodovolstva Ukrainy No 606 vid 10.11.2017, 2018) з метою досягнення якості продукції, визначення та підтримування контрольованого стану функціональних характеристик процесів і показників якості біологічних препаратів та сприяння постійному поліпшенню якості (Baula et al., 2021).

Для отримання достовірних результатів контролю лабораторія відділу контролю якості (ВКЯ) має бути укомплектована адекватними, компетентними і добре підготовленими фахівцями та постійними між-лабораторними порівняннями (Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials, 2007). Тому, головними критеріями компетентності ВКЯ є належна організація лабораторного контролю, підтвердження результатів контролю кількісних методів і оцінка промислових серій ветеринарних препаратів шляхом стандартизації методик, проведення внутрішніх лабораторних тестувань та участь в міжлабораторних порівняльних випробуваннях.

Наше дослідження стосується розробки підходів до лабораторного контролю на ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» для забезпечення якості ветеринарних препаратів.

Матеріали і методи. Матеріалами є методики біологічного контролю якості ветеринарних препаратів: мікробіологічна чистота, реакція гемаглютинації (РГА), реакція затримки гемаглютинації (РЗГА), визначення інфекційної активності ембріональних вакцин (титрування на курячих ембріонах).

Стандартизацію методик проводили по характеристикам та/або умовам, що ґрунтуються на концепції «оцінювання невизначеності вимірювань», та дозволяють врахувати практично всі можливі впливи на достовірність результатів випробувань (Biront et al., 2019).

Внутрішньо-лабораторні тестування проводили за імунобіологічними показниками: визначення інфекційної активності вірусу хвороби Ньюкасла, за програмами розробленими лабораторією ВКЯ ТОВ «БІОТЕСТЛАБ». Оцінку компетентності дій персоналу при виконанні методик контролю проводили із залученням 4 контролерів з якості для проведення якісних (РГА) та кількісних методів (РГА, титрування). Для якісної РГА стандартизували вплив концентрації суспензії еритроцитів та тривалість культивування вірусу в курячих ембріонах. Критерії прийнятності для методики «Визначення інфекційної активності методом 10-кратних розведень» вважали стандартне відхилення між паралельними випробуваннями операторами $\pm 0,25 \lg \text{EID}_{50}/\text{фл}$.

Оскільки в Україні відсутні програми міжлабораторних тестувань вакцин для ветеринарного застосування, тому між-лабораторні порівняльні тестування проводили для кваліфікації мікробіологічних методик з метою оцінювання характеристик функціонування та підвищення достовірності результатів випробувань (DSTU EN ISO/IEC 17043:2017, 2018) за програмою «Перевірка кваліфікації РТ.УА.2.15.2020 Змиви. Мікробіологія – Раунд 2», організованою ТОВ «Метролоджи сервіс», Україна. Зразки для випробувань – змиви з м'ясної продукції, були поміщені в аплікатор з ватним тампоном (сваб) і поживним середовищем, герметично упаковані у спеціальну упаковку та додатково у поліетиленовий пакет, та були отримані ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» згідно графіка Програми перевірки кваліфікації. У порівняльних дослідженнях від ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» прийняв участь один мікробіолог, всього учасників 19 з трьох країн: Україна, Грузія та Республіка Білорусь. Контроль мікробіологічної чистоти зразку мікробіолог кожної лабораторії проводив за методикою і стандартом, затвердженим на підприємстві та/або лабораторії. Оцінювання характеристик функціонування всіх 19-ти учасників проводив провайдер, оцінювання для всіх зразків, що

досліджувались, проводили за виявленням чи не виявленням мікроорганізмів: бактерії групи кишкової палички (БГКП) (*E. coli*), *Salmonella spp.*, *L. Monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*. Результати виражали як «Задовільно» та позначали зеленим кольором у Звіті та «Незадовільні», позначали червоним кольором у Звіті, у порівнянні зі значенням, наявним (відсутнім) у зразку.

Результати й обговорення. Стандартизація методики якісної (прискореної) та кількісної (титрування у плашці) РГА. Встановлено, що вплив на достовірність отриманих результатів по визначенню титру інфекційної активності має якість застосованої суспензії еритроцитів півня. Для стандартизації процесу підготовки суспензії були оцінені наступні фактори впливу на результат титру: придатність півнів-донорів (№ групи), раціон годування, частота відбору крові, вибір концентрації отриманої суспензії.

В таблиці 1 наведені результати досліджень титру інфекційної активності, в залежності від досліджених факторів впливу на стандартність методики.

Таблиця 1

Результати проведених досліджень на придатність півнів-донорів (n=3) при постановці якісної РГА на склі з різною частотою відбору крові та різною концентрацією суспензії еритроцитів (2-% та 5-% суспензія еритроцитів півнів)

Групи півнів	Частота відбору крові	Титр інфекційної активності, lg EID ₅₀ /фл	
		2 % суспензія еритроцитів півнів	5 % суспензія еритроцитів півнів
1	1 раз в 7 днів	9,03±0,10	9,10±0,12
	1 раз в 14 днів	9,30±0,12	9,20±0,16
2	1 раз в 7 днів	8,96±0,16	8,80±0,00
	1 раз в 14 днів	9,20±0,10	9,20±0,00
3	1 раз в 7 днів	8,70±0,18	8,73±0,10
	1 раз в 14 днів	9,23±0,22	9,20±0,18

Відомо, що співвідношення сироватки до клітин помітно впливає на чутливість тестів у РГА. Приготування 2-5 % клітинної суспензії забезпечує клітини в оптимальній концентрації для виявлення слабких антитіл (Roman et al., 2020). Як видно з даних табл. 1, результати обліку титру інфекційної активності у якісній РГА на склі ідентичні як з 2 % так і з 5 % суспензією еритроцитів, у методиці РГА на склі визначено застосування 2 % суспензії еритроцитів півня. Також визначено параметри стандартизації методики для забезпечення щотижневого контролю біологічного матеріалу на активність вірусу хвороби Ньюкасла, що складають організацію трьох груп півнів-донорів з частотою відбору крові один раз в два тижні. Такий інтервал відбору крові при умові збалансованого раціону годування не виснажує півнів-донорів та забезпечує результати, які є більш відтворюваним, стабільними і кількісними. Наступним етапом стандартизації методики було дослідження впливу часу культивування вірусу на титр інфекційної активності (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення титру інфекційної активності вірусу хвороби Ньюкасла, залежно від тривалості культивування вірусу в ембріонах
(облік проведено методом якісної РГА на склі з використанням 2 % суспензії еритроцитів)

Тривалість культивування, діб	Група півнів	Титр інфекційної активності, lg EID ₅₀ /фл		
		Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
4	3	8,90±0,10	9,10±0,15	9,26±0,23
5		9,20±0,19	9,36±0,10	9,83±0,15
6		9,23±0,23	9,53±0,00	9,70±0,23

Як видно з отриманих даних, результати обліку титру інфекційної активності у якісній РГА на склі з тривалістю культивування вірусу 4 дні дає результати з відхиленням більшим $\pm 0,25 \lg \text{EID}_{50}/\text{фл}$ у порівнянні з титром інфекційної активності на 5-ту та 6-ту добу культивування вірусу. Із 4-го по 6-й дні культивування відбувається поступове збільшення титру інфекційної активності. При культивуванні вірусу 5 та 6 днів відмінність отриманих титрів інфекційної активності незначна, тому встановлено оптимальний час культивування вірусу – 5 діб.

При визначенні титру інфекційної активності вірусу на курячих ембріонах є два підходи обліку отриманих результатів методом якісної РГА, а саме візуальний контроль реакції гемаглютинації на склі та на плашці (табл. 3). Тому, для стандартизації методики визначення титру інфекційної активності вірусу було проведено порівняльні дослідження обліку результатів в 2-х умовах.

Таблиця 3

Результати порівняння чутливості методу якісної РГА на плашці (з використання 1 % суспензії еритроцитів) та якісної РГА на склі (з використання 2 % суспензії еритроцитів, отриманої від півнів групи №1) для виявлення гемаглютиніну вірусу хвороби Ньюкасла (n=3)

Номер зразку	Група півнів	Титр інфекційної активності, $\lg \text{EID}_{50}/\text{фл}$	
		РГА на склі	РГА на плашці
Зразок №1	1	9,23 \pm 0,10	9,20 \pm 0,10
Зразок №2		9,70 \pm 0,23	9,83 \pm 0,00
Зразок №3		10,09 \pm 0,10	10,09 \pm 0,10

На рис. 1 схематично представлені результати обліку зразку № 3 методом РГА на склі (з використання 2 % суспензії еритроцитів) та РГА на плашці (з використання 1 % суспензії еритроцитів) для виявлення гемаглютиніну вірусу хвороби Ньюкасла.

Як видно з отриманих даних, що результати обліку ідентичні, при цьому встановлено, що облік постановки РГА на плашці (використання 1 % суспензії еритроцитів) є більш виразнішою для візуальної оцінки контролером виявлення гемаглютиніну вірусу хвороби Ньюкасла ніж якісна РГА на склі (використання 2 % суспензії еритроцитів). Зроблено висновок, що при визначенні інфекційної активності вірусу хвороби Ньюкасла для виявлення гемаглютиніну вірусу допускається використання як якісної РГА на плашці так і якісної РГА на склі.

Наступним етапом стандартизації методики було визначення впливу техніки виконання контролером визначення титру за методикою «Визначення інфекційної активності вірусу хвороби Ньюкасла методом 10-кратних розведень». Оцінювання проведено за правильністю виконання кожного з етапів, а саме виконання 10-кратних розведень вручну (проведення розведення вихідного матеріалу та послідовне 10-кратне розведення за допомогою механічного та електронного саплерів), проведення зараження ембріонів (введення відповідного розведення по 0,2 мл вірусомісного матеріалу в курячий ембріон, постановка на інкубацію на 5 діб та овоскопія кожного дня), проведення обліку результатів (постановка ембріонів на охолодження не менше 3-х годин, відбори крові у півнів та приготування 1 % та 2 % суспензії еритроцитів, вскриття яєць, відбір алантоїсу, постановка РГА та обчислення титру інфекційної активності) (табл. 4).

Зразок № 3 (1-й повтор) (культивування 5 діб)												
Скло						Плашка						
-	10	-	-	-	0/4	-	10	-	-	-	0/4	
-	9	-	+	+	3/4	-	9	-	+	+	3/4	
-	8	+	+С	+С	4/4	-	8	+	+С	+С	4/4	
10,03 lg EID ₅₀ /фл						10,03 lg EID ₅₀ /фл						

Зразок № 3 (2-й повтор) (культивування 5 діб)												
Скло						Плашка						
-	10	-	-	-	0/4	-	10	-	-	-	0/4	
-	9	+С	+С	+	3/4	-	9	+С	+С	+	3/4	
-	8	+С	+С	+С	4/4	-	8	+С	+С	+С	4/4	
10,03 lg EID ₅₀ /фл						10,03 lg EID ₅₀ /фл						

Зразок №3 (3-й повтор) (культивування 5 діб)												
Скло						Плашка						
-	10	+С	-	-	1/4	-	10	+С	-	-	1/4	
-	9	+С	+С	+	3/4	-	9	+С	+С	+	3/4	
-	8	+С	+С	+	4/4	-	8	+С	+С	+	4/4	
10,20 lg EID ₅₀ /фл						10,20 lg EID ₅₀ /фл						

+С наявність процесу гемаглютинації та специфічна загибелі ембріону; наявність **+** процесу гемаглютинації; відсутність процесу **-** гемаглютинації.

Рис. 1. Результати обліку методом РГА на склі та РГА на плашці для виявлення гемаглютиніну вірусу хвороби Ньюкасла (n=3)

Таблиця 4

Результати внутрішньолабораторних порівняльних тестувань за методикою «Визначення інфекційної активності методом 10-кратних розведень» (n=4)

Учасники	Виконання 10-кратних розведень	Виконання зараження ембріонів	Проведення обліку результатів	Титр інфекційної активності, lg EID ₅₀ /фл
Опертор №1	Задовільно	Задовільно	Задовільно	9,80±0,23
Опертор №2	Задовільно	Задовільно	Задовільно	10,11±0,17
Опертор №3	Задовільно	Задовільно	Задовільно	9,83±0,00
Опертор №4	Задовільно	Задовільно	Задовільно	10,03±0,00
Середній результат Титру інфекційної активності, lg EID ₅₀ /фл				9,94
Середнє стандартне відхилення				0,15

Встановлено, що результати усіх операторів є задовільними, що свідчить про достовірність значення та гарантовану якість біологічного матеріалу (антигену, вакцини) за показником «Титр інфекційної активності» незалежно від виконавця у певний проміжок часу,

але для зниження стандартного відхилення потрібне постійне навчання співробітників та відпрацювання техніки виконання.

Організацію міжлабораторних досліджень проведено за показником «Мікробіологічна чистота» оскільки в галузі ветеринарної медицини доступні програми мікробіологічного випробування. У таблиці 5 наведено витяг з загального звіту результатів 19-ти виконавців.

Таблиця 5

Результати міжлабораторних порівняльних тестувань мікробіологічних методик, проведених з метою перевірки кваліфікації та достовірності результатів

Номер учасника ТОВ «БІОТЕСТЛАБ»	БГКП (<i>E. coli</i>)	<i>Salmonella spp.</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Proteus</i>
16	Задовільно	Задовільно	Задовільно	Задовільно	Незадовільно
Зведені дані результатах всіх учасників					
Кількість «незадовільних» результатів серед загальної кількості учасників, %	0,0	0,0	15,4	6,3	8,3

Примітка: 1. Зеленим в таблиці позначені результати, які Провайдер вважає задовільним.
2. Червоним в таблиці позначені результати, які Провайдер вважає незадовільними.

Встановлено незадовільний результат ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» по виявленню *Proteus*, але по загальному результату кваліфікація мікробіолога лабораторії біологічного контролю підтверджено. При аналізі незадовільного результату встановлена контамінація зразку при виконанні, що вплинула на облік. Але мікробіолог поза межами програми провів повторне випробування і отримав очікуваний результат, що свідчить, що участь у міжлабораторних випробуваннях сприяє підвищенню кваліфікації персоналу.

В И С Н О В К И

1. Стандартизація біологічних методів контролю потребує постійного вдосконалення для виробників ветеринарних імунобіологічних препаратів, оскільки такі методи характеризуються малою автоматизацією, низькою точністю, впливом на результат похибкою за рахунок виконання персоналом операцій ручним способом, відсутністю регуляторно визначених підходів щодо валідації методів.

2. Експериментально визначені фактори впливу на облік титру інфекційної активності у реакції гемаглютинації для щотижневого контролю біологічного матеріалу на активність вірусу хвороби Ньюкасла, та стандартизовані параметри методики, як організація 3-х груп півнів-донорів з частотою відбору крові один раз в два тижні, застосування суспензії еритроцитів півня у концентрації 2 %, оптимальний час культивуванні вірусу 5 діб.

3. Доведено, що результати візуального обліку оператором постановки РГА на плащі (використання 1 % суспензії еритроцитів) та РГА на склі (використання 2 % суспензії еритроцитів) ідентичні, тому при визначенні інфекційної активності вірусу хвороби Ньюкасла допускається використання двох методів обліку.

4. Продемонстровано, що належна організація лабораторного контролю у заходах як підтвердження результатів контролю кількісних методів і оцінка біологічного матеріалу шляхом стандартизації методик, проведення внутрішніх лабораторних тестувань та участь в між-лабораторних порівняльних випробуваннях забезпечує та гарантує якість ветеринарних препаратів.

Перспективи досліджень. Провести стандартизацію методів контролю біологічного матеріалу на активність вірусу хвороби Гамборо та прийняти участь у міжлабораторних

дослідженнях для підтвердження достовірності отриманих результатів та гарантії якості ветеринарних препаратів.

References

Baula, O.P., Salii, O.O., Shevchenko, O.O., Shevchenko, T.O. (2021). Ryzyk-orientovanyi pidkhid do rozrobky ta vprovadzhennia farmatsevtichnoi systemy yakosti na vyrobnytstvi hotovykh likarskykh zasobiv iz produktsii in bulk Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. 1 (65). 4-13. <https://doi.org/10.24959/uekj.21.1> [in Ukrainian].

Biront, N.V. Melikian, S.M., Fediakova, O.I., Mysko, H.L., Yanovych, D.V. (2019). Otsinka nevyznachenosti dozovanoho obiemu odnokanalnym pipet-dozatorom. Naukovo-tekhnichnyi Biuletyn derzhavnogo naukovo-doslidnogo kontrolnogo instytutu veterynarykh preparativ ta kormovykh dobavok i instytutu biolohii tvaryn. 20. 1. 178-184. [in Ukrainian].

DSTU ISO 9001:2015 «Systemy upravlinnia yakistiu. Vymohy (ISO 9001:2015, IDT)». (2016). Kyiv : DP «UkrNDNTs», 30. [in Ukrainian].

DSTU EN ISO/IEC 17043:2017 (EN ISO/IEC 17043:2010; ISO/IEC 17043:2010, IDT) (2018). Otsinka vidpovidnosti. Zahalni vymohy do perevirky profesiynoho rivnya [Conformity assessment - General requirements for proficiency testing], DP Ukrainian Research and Training Center of Standardization, Certification and Quality, UkrNDNTs, Kyiv, Ukraine. [in Ukrainian].

Nakaz Ministerstva ahrarynoi polityky ta prodovolstva Ukrainy No 606 vid 10.11.2017 pro zatverdzhennia Polozhennia pro osnovni vymohy do vyrobnytstva veterynarykh preparativ ta Pravyl nalezhnoi vyrobnychoi praktyky veterynarykh preparativ // Ofitsiyni visnyk Ukrainy vid 09.02.2018, No 12, stor. 43, stattia 420, kod akta 89028/2018. [in Ukrainian].

Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. [Електронний курс] – Режим доступу: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Quality_AssurancePharmVol2.pdf

Roman, L., Armstrong, B., and Smart, E. (2020). Principles of laboratory techniques. VOXS, 15: 81-111. <https://doi.org/10.1111/voxs.12591>.

Vabishchevych, F.F. Sobko, Yu.A. Salii, O.O. (2018). Vprovadzhennia vymoh GMP na TOV «BioTestLab» dlia zabezpechennia yakosti veterynarykh preparativ Aktualni problemy veterynarnoi biotekhnolohii ta infektsiinoi patolohii tvaryn: materialy shchorichnoi naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh vchenykh (19 lypnia 2018 r., Kyiv). – K.: TsP «Komprynt», 27-28. [in Ukrainian].