МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования

**«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**(ФГБОУ ВО «КубГУ»)**

**КУРСОВАЯ РАБОТА**

## **Внедрение стандатртов gmp при производстве лекарственных средств: опыт российских предприятий**

Работу выполнил \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Кузнецов Вячеслав Александрович

(подпись, дата)

Факультет           экономический

Направление 27.03.02. – Управление качеством

Научный руководитель\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ст.преподовательСальникова А.А

Нормоконтролер\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ст.преподователь Сальникова А.А

Краснодар 2018

# Содержание

[Введение](http://tema.studentochka.ru/69115.html#work-contents) 2

Глава 1. Концепция GMP 3

1.1. История концепции 3

1.2. Основные положения концепции перехода к работе по правилам GMP 8

1.3. Общность и различие стандартов ISO и GMP 19

Глава 2. Стандарт GMP в России 24

2.1. Российский стандарт 24

2.2. Проблемы и перспективы принятия стандарта GMP в россии 27

2.3. Российские предприятия, внедряющие стандарт GMP 30

Заключение 33

[Список использованных источников](http://tema.studentochka.ru/69115.html#litra) 35

# Введение

Международный стандарт GMP считается одним из основных в мире, определяющих требования к производству лекарственных средств, БАДов и даже продуктов питания.

Полное название этого набора требований – Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, что в переводе означает «Правила производства медицинской продукции». Международный стандарт GMP имеет следующие цели:

1. Обеспечить высокий уровень качества продукции.

2. Гарантировать, что: формула произведенного медицинского препарата соответствует заявленной;в препарате не содержится посторонних примесей;есть соответствующая маркировка;препарат соответствующим образом упакован;он не потеряет своих свойств на протяжении срока годности.

Подобных форм контроля качества не существует ни в одной другой отрасли. К фармацевтической же продукции предъявляются особые требования, и в первую очередь требование соответствия фармакопейным статьям. Дополнительно к этому GMP устанавливает жесткие требования к организации производства фармацевтической продукции. Это связано как со своего рода «слепотой» фармакопейных методов в отношении некоторых дефектов качества, так и с более высокими требованиями в отношении однородности серий. К лекарственным препаратам вполне применимо выражение «дьявол кроется в деталях». Таким образом, общеотраслевые принципы контроля хотя и применимы к фармацевтической промышленности, но недостаточны. Тем не менее, всех интересуют межотраслевые системы контроля качества, в том числе системы контроля качества ISO серии 9000. Сейчас уже нужно говорить не о версии 1994, а о последней, 2000 года. Кстати, стандарты серии 9000 версии 2000 г. существенно реорганизованы; они стали более удобными для пользователя.

Глава 1. **Концепция GMP**

## **1.1 история концепции**

Стандарт GMP («Good Manufacturing Practice», Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов. В отличие от процедуры контроля качества путём исследования выборочных образцов таких продуктов, которая обеспечивает пригодность к использованию лишь самих этих образцов (и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее к данной партии время), стандарт GMP отражает целостный подход и регулирует и оценивает собственно параметры производства и лабораторной проверки.

В комплексе со стандартами GLP (Надлежащая лабораторная практика) и GCP (Надлежащая клиническая практика) призван стандартизовать некоторые аспекты качества медицинского обслуживания населения. См. внизу категорию GxP.

В России в феврале 1998 года вступил в силу совместный приказ Минздрава России и Минэкономики России о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств», который устанавливал, что с 1 июля 2000 года приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.

Российский стандарт GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) и в 2004 году постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 года № 160-ст был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который гармонизирован с правилами GMP (Good Manufacturing Practice for medicinal products) Европейского союза.

В Евросоюзе правила GMP Европейского Союза (англ. EU GMP) содержатся в разделе 4 Собрания правил и нормативных актов Евросоюза в отношении лекарственных средств (англ. EudraLex).

Принципы и руководства по надлежащей производственной практике в отношении лекарственных средств для человека и исследуемых лекарственных средств для человека установлены Директивой Еврокомиссии 2003/94/EC от 08.10.2003 г.

Принципы и руководства по надлежащей производственной практике в отношении лекарственных средств для животных установлены Директивой Еврокомиссии 91/412/EEC от 23.07.1991 г.

Правила GMP Евросоюза включают три части:

Часть I. Основные требования к лекарственным препаратам

Часть II. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья

Часть III. Документы связанные с GMP

За разработку и утверждение правил GMP Евросоюза отвечает Генеральный Директорат Еврокомиссии по здравоохранению и защите потребителей. Контроль за соблюдением правил производителями лекарственных средств осуществляют медицинские агентства стран-членов ЕС.

В марте 2017 года США и Евросоюз подписали соглашение о взаимном признании результатов инспекций производителей лекарственных средств на соответствие требованиям правил GMP.

В Соединённых Штатах Америки за разработку и контроль за соблюдение правил GMP отвечает Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA). Правила надлежащей производственной практики США (англ. cGMP; Current Good Manufacturing Practice) изложены в Разделе 21 Свода федеральных нормативных актов США в частях 210 и 211 (англ. Title 21 of the Code of Federal Regulations (CFR), Parts 210 and 211)

Часть 210: Действующая надлежащая производственная практика в производстве, переработке, упаковке и хранении лекарств; общие положения.

Часть 211: Действующая надлежащая производственная практика для готовых лекарственных препаратов.

В отношении производства активных фармацевтических субстанций в США применяются правила Международной конференции по гармонизации (англ. International Conference on Harmonisation) ICH Q7 «Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических субстанций» .

Начиная с июня 2008 года по июнь 2010 г. в США поэтапно внедрены специальные правила GMP для производителей пищевых добавок (англ. DS c GMP).

В марте 2017 года США и Евросоюз подписали соглашение о взаимном признании результатов инспекций производителей лекарственных средств на соответствие требованиям правил GMP.

Правила надлежащей производственной практики, утвержденные приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 г. № 916 (в ред. от 18.12.2015 г.) (зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 г. N 29938) включают две части, описывающие требования к производству лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, а также 18 приложений:

1. Общие положения
2. Термины и определения
3. Основные требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств

Глава 1. Фармацевтическая система качества

Глава 2. Персонал

Глава 3. Помещения и оборудование

Глава 4. Документация

Глава 5. Производство

Глава 6. Контроль качества

Глава 7. Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)

Глава 8. Претензии и отзыв продукции

Глава 9. Самоинспекция

IV. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья.

Приложения:

Приложение 1. Производство стерильных лекарственных средств.

Приложение 2. Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Приложение 3. Производство радиофармацевтических лекарственных средств.

Приложение 4. Особенности производства лекарственных средств для ветеринарного применения (кроме иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения)

Приложение 5. Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения

Приложение 6. Производство медицинских газов

Приложение 7. Производство лекарственных растительных препаратов

Приложение 8. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов

Приложение 9. Производство жидкостей, кремов и мазей

Приложение 10. Производство дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций

Приложение 11. Компьютеризированные системы

Приложение 12. Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов

Приложение 13. Лекарственные препараты для клинических исследований

Приложение 14. Производство лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы

Приложение 15. Квалификация и валидация

Приложение 16. Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска

Приложение 17. Выпуск по параметрам

Приложение 18. Контрольные и архивные образцы

Рекомендации по организации производства и контроля качества лекарственных средств[8], утверждённые приказом Минпромторга РФ № от 12.12.2013 г. № 1997, включают следующие разделы:

1. Рекомендации по составлению основного досье производственной площадки
2. Управление рисками для качества
3. Фармацевтическая система качества
4. Рекомендации по оформлению документов по сертификации серии

## **1.2 Основные положения концепции перехода к работе по правилам GMP**

Для перехода к работе по правилам GMP в России прежде всего требуется создание соответствующих условий на общегосударственном уровне.

Необходимы, в частности:

Нормативно-правовая и методическая база контроля за соблюдением правил GMP. Сюда входят: квалифицированный инспекторат, методические материалы по проведению обследований предприятий отрасли и законодательная основа для принятия мер к нарушителям.

Отвечающая современным требованиям система регистрации лекарственных препаратов (по разделу «Качество» регистрационного досье). В настоящее время ее введению препятствует не только недостаточная квалификация сотрудников контрольно-разрешительной системы, но и акцент на контроль готовой продукции в сети распределения.

Примечание: крайне желателен анализ различий в нормативно-правовой базе обеспечения качества лекарств в России и промышленно развитых странах, например, в Евросоюзе. Результаты такого анализа могли бы быть использованы для совершенствования контрольно-разрешительной системы.

Функционирование предприятий отрасли в условиях подлинно рыночной экономики. Это означает отказ от социалистического принципа «план любой ценой». Иначе говоря, предприятия, не располагающие в полной мере надлежащими условиями для производства лекарств (помещения, оборудование, кадры, сырье и т. п.), не должны их производить. С другой стороны, порядок ценообразования должен позволять успешно работающим предприятиям получать надлежащую прибыль, в том числе и для реинвестирования.

На отраслевом уровне приоритетными направлениями программы перехода к работе по правилам GMP следует считать организованный пересмотр всей технологической и контрольной документации в сторону использования предприятиями только тех документов, которые соответствуют регистрационным материалам.

На уровне отдельных предприятий поэтапное внедрение правил GMP желательно планировать и осуществлять исходя из следующих соображений:

Приступая к внедрению требований GMР, предприятию необходимо прежде всего определить свое отношение к экспорту продукции. В случае ориентации только на внутренний рынок достаточно соблюдения национальных правил GMР. Если же планируется экспортировать часть продукции, то необходимо учитывать либо международно признанные документы, либо национальные требования стран-потенциальных импортеров.

Понятие GMP включает несколько компонентов:

Официальные руководства.

Приложения и официальные дополнения к ним.

Международно признанные и важнейшие национальные методические материалы по отдельным разделам правил GMP, например, в отношении валидации, роли и функций «специалиста, ответственного за качество», о функционировании контрольно-аналитических лабораторий, о содержании лабораторных животных, об инспектировании предприятий отрасли, о порядке обеспечения качества лекарственных субстанций (Drug Master File) и т. п. Сюда же можно отнести документы по статистическому контролю качества и др.

Информация о конкретном опыте отдельных производителей по реализации правил. Такой опыт может касаться, например, деталей планировки помещений, применяемых конструкционных и отделочных материалов, инженерных, технологических и организационных решений, структуры и функционирования службы обеспечения качества продукции, форм и методов подготовки и переподготовки кадров.

Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

согласно статье 100 Договора о ЕАЭС с 1 января 2016 года соблюдение правил GMP обязательно.

Для большинства продуктов существуют вполне серьёзные национальные и международные стандарты, призванные контролировать качество этой продукции. Но все эти стандарты регулируют качество именно конечной продукции, в то время как GMP предъявляет требования непосредственно к производству и связанным с производством процессам.

Эти требования уникальны, и в то же время понятны. Придерживаясь требований GMP Вы обеспечите на выходе действительно качественную и безопасную продукцию. А для здоровья потребителя эти критерии являются главными.

В законодательстве ряда стран существуют регулирующие деятельность в сфере производства продукции, связанной со здоровьем человека, требования и обязательства. Поскольку практика GMP хороша себя показала в США, Европе, Японии и других развитых странах, в законодательстве развивающихся стран все чаще можно наблюдать абсолютно идентичные GMP требования к производству лекарственных и других изделий. Так, в начале мая 2015 года были опубликованы "Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза". Отсюда следует, что если сертифицировать своё производство по стандарту GMP в международной системе, то Вы не только обеспечите производство качественной продукции, но закроете вопрос о соответствии как национальным стандартам, так и международным.

Сертификат GMP в системе ГОСТ не гарантирует Вам выход на международный рынок

Сертификация GMP проводится разными органами. Например, в системе ГОСТ есть аналог международному GMP - ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств». Стоит понимать, что сертификат, выданный в системе ГОСТ, в ряд ли будет признаваться зарубежными партнёрами. Для поставок в страны Евросоюза, необходимо получить сертификат GMP международного образца, а для поставок в США следует пройти соответствие стандарту FDA. Различия между процессами сертификации в вышеуказанных системах несущественны: различия лишь в подходе. Говоря прямо, получить сертификат соответствия GMP в системе ГОСТ проще, быстрее и дешевле, чем международный GMP. Однако такой сертификат может признаваться лишь заказчиками и партнёрами в странах СНГ.

Почему заказчики стали требовать сертификаты GMP?

Как и сертификация ISO, сертификация GMP абсолютно добровольна, но соблюдение правил GMP, указанных в законодательстве, обязательно. В противном случае Вам грозит штраф, лишение лицензии, ликвидация предприятия или, даже, уголовная ответственность. Соответственно проверять соответствие этим правилам могут лишь уполномоченные государственные органы. Но как проверить заказчику или партнёру то, что Вы действительно придерживаетесь всех правил, а значит с Вами можно работать?

Сертификат соответствия GMP – единственный способ доказать заказчикам и партнёрам, что Ваше предприятие соответствует нормам и придерживается правил для производства качественной и безопасной продукции. Именно поэтому все чаще в тендерах и процедурах закупок заказчики ставят условием наличие сертификата GMP.

Стандарт GMP определяет параметры производства продукции на каждом этапе изготовления, включая оценку материала, которым производилась отделка производственных помещений, проверку количества микроорганизмов воздухе и специальной одежды сотрудников. Именно поэтому регулирование производства согласно стандарту GMP должно осуществляться методом комплексного подхода к организации всех производственных процессов.

Современная концепция фармацевтической системы качества основана на подходе ICH, который заключается в том, что качество зарождается и подтверждается при фармацевтической разработке и оценке эквивалентности, обеспечивается на этапе переноса технологии и при промышленном производстве, оценивается и совершенствуется на протяжении всего жизненного цикла продукта. Данная концепция поддерживается тремя руководствами -- ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q9 «Управление рисками по качеству» и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества».

В Европейском Союзе, руководство ICH Q10 в 2008 году включено в структуру первого раздела GMP «Управление качеством» а руководство ICH Q9 введено в качестве двадцатого приложения GMP.

До 2008 года в Руководстве GMP не было четкой методологии к внедрению системы качества у производителей ЛС. Включение в структуру GMP положений ICH Q10 вводит понятие модель фармацевтической системы качества, которая может применяться на всех стадиях жизненного цикла лекарственного средства. ICH Q10 вместо «система обеспечения качества» вводит новое понятие «фармацевтическая система качества», которая основана на видении ICH, подходах ISO 9001 и принципах GMP, должна быть четкой и понятной, а также делает акцент на четырех специфических элементах системы (ранее недостаточно описанных в GMP):

Анализ со стороны высшего руководства;

Система мониторинга процессов и качества продукции;

Система управления изменениями;

Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА-система).

Фармацевтическая система качества нуждается в постоянном совершенствовании процессов и качества продукции, которое реализуется как раз за счет заявленных в модели элементов системы качества.

В соответствии с ICH Q10 фармацевтическую систему качества необходимо документально оформить в виде Руководства по качеству, принять Политику в сфере качества и подтверждать ее достижением запланированных Целей по качеству. Детальный анализ ICH Q10 показывает, что в целом он содержит элементы, заимствованные из ISO 9001. Де факто ICH Q10 является легализацией ISO 9001 для фармацевтической отрасли.

В ICH Q10 отсутствует только понятие представителя руководства по качеству (5.5.2 ISO 9001). Очевидно, это связано с описанием деятельности ключевых лиц в Главе 2 GMP, и Уполномоченного Лица в Приложении 16 GMP ЕС, а также необходимостью более тщательных консультаций по данному вопросу.

Можно долго спорить о целесообразности внедрения процессного подхода в фармацевтической компании, а если еще вспомнить и о ISO 9001, то очень долго спорить. С одной стороны, можем обратить внимание на мировое сообщество, где существует четкая позиция в отношении того, что корректно внедрить GMP можно только при процессном подходе, с другой - обращаем внимание на «нелюбовь» некоторых уникальных GMP-инспекторов к аббревиатуре ISO 9001. Что дает процессный подход? Возможность четкого распределения обязанностей, исключение зон безответственности, стандартизацию различных действий, минимизацию времени на стандартные работы, понимание персоналом своей роли в компании и достижении ее целей и многое другое. Возьмем, к примеру, процесс фармацевтической разработки - четкая стандартизация этапов, структуры документов и ответственности задействованного персонала различных подразделений, значительно сокращают время самой разработки, время на масштабирование, перенос технологии и валидацию процессов, уменьшить количество вносимых изменений - т.е. компании предоставляется возможность оперативно расширять линейку препаратов, заменять один препарат на другой и т.п.

В свете многочисленных критических стрел в адрес ISO 9001, хотелось бы увидеть, как теперь представители регуляторных органов, инспектора и консультанты, до сих пор отрицающие системы качества, созданные с учетом ISO 9001 станут оправдываться, что ICH Q10 это никак не ISO 9001, а принципиально новый поход к управлению производством в фармацевтической отрасли.

Здесь хотелось бы, обратить внимание на якобы «принципиальное» отличие GMP и ISO 9001, при сравнении которых некоторые специалисты отмечают, что основная идея ISO 9001 заключается в постоянном совершенствовании качества, а задачей GMP является достижение заданного уровня качества, подтверждение его валидацией и поддержание на таком уровне в дальнейшем (т.н. обеспечение воспроизводимости) - т.е. практически, работа по принципу «все лучшее враг хорошего». На самом деле никаких различий нет, и под непрерывным совершенствованием понимается сужение границ фактического разброса значений, выявление источников вариации и их уменьшение, что в результате обеспечивает большую надежность соответствия препарата. Каждая точка, вышедшая из-под контроля - это возможность совершенствования. На такой методологии основана концепция «шести сигм» (Six Sigma), где ставится задача сузить естественную вариацию процесса настолько, чтобы она укладывалась в половину поля допуска. На той же методологии основаны требования к наличию у производителей ЛС спецификации на выпуск, отличной от АНД.

Постоянное совершенствование:

Под постоянным совершенствованием системы качества понимается наличие планов инноваций и улучшений. Это означает, что когда выявлена возможность улучшения какого-либо процесса или продукта, и она достаточно обоснована и всесторонне оценена, в наличии есть достаточные ресурсы, тогда необходимо активно внедрять улучшения и инновации. Для улучшения процессов как правило применяется цикл PDCA: Планируй (Plan) - Делай (Do) - Проверяй (Check) - Воздействуй (Act). После того, как цикл PDCA пройден несколько раз, вариабельность процессов снижается и их результаты обязательно улучшаются. В качестве инструментов идентификации возможностей улучшений и их активного внедрения как раз и применяются все вышеперечисленные элементы ICH Q10.

Возьму смелость сказать, что ICH Q10 отражает основную идею новой версии стандарта ISO 9004: «устойчивый рост компании достигается за счет способности учитывать изменения и проводить необходимые инновации, основанные на знаниях».

Ответственность руководства:

ICH Q10 дает понять, что неверно рассматривать качество лекарственного препарата без взаимосвязи с системой управления в компании. Если нет ожидаемого качества препарата, то даже эффективный менеджмент не приведет компанию к успеху, и наоборот, если в компании отсутствует команда, способная выстроить эффективную систему управления таким образом, чтобы производить препарат надлежащего качества, тогда это вдвойне критично. Участие высшего руководства, его пример и мотивация как раз и позволяют построить систему качества не за страх, а на совесть. Система качества эффективна только там, где руководство реально возглавляет процесс ее создания и развития. По словам Д.Джурана, «ни одна известная мне компания не сумела бы добиться качества мирового уровня без участия высшего руководства, взявшего на себя ответственность за решение этой задачи».

Анализ со стороны руководства:

Проведение анализа со стороны руководства необходимо для оценки пригодности и эффективности системы качества, а также для выявления и принятия решений об изменениях и улучшениях. С позиции ISO 9001, из которого заимствован сам анализ со стороны руководства, для него приемлемы разные подходы с учетом конкретных особенностей и обстоятельств в компании, поэтому необходима определенная гибкость. Иными словами, анализ следует организовать таким образом, чтобы представителям высшего руководства было удобно его проводить, и чтобы все они в полной мере в нем участвовали. Анализ может быть постоянным процессом и частью повседневной деятельности, или же рассматриваться как редкое событие, либо быть чем-то средним.

Определенные функции по анализу следует делегировать на разные уровни управления в компании. Без вовлечения всего управленческого персонала система работать не будет. Другой вопрос, что часто полномочия линейных руководителей подменяются функциями ответственного, отчитывающегося за результат деятельности по заданным критериям. Как правило, такие критерии навязаны и, чаще всего, не подкреплены ресурсами для реализации принимаемых решений.

В ходе анализа со стороны руководства необходимо оценивать:

результаты самоинспекций, внешних надзорных аудитов, и аудитов клиентов;

результаты измерения удовлетворенности потребителя, включая жалобы и рекламации;

результаты мониторинга процессов и качества продукции;

выполнение запланированных действий, включая САРА;

соответствие Политике в сфере качества и степень достижения Целей по качеству;

влияние предполагаемых изменений и т.п.

Результатом анализа со стороны руководства, как правило являются решения в виде приказов, распоряжений и планов по улучшению процессов, продукции, распространению необходимых знаний и выделении / оптимизации ресурсов.

Правила стандартизации GMP начали формироваться в США в 60-х года, когда производители стали уделять огромное внимание всем производственным нюансам: чистоте воздуха и помещений, устройств и оборудования. Это было обусловлено тем, что уже в те годы в США сформировались благоприятные условия для конкурентной борьбы между фармацевтическими компаниями, стремящимися завоевать свою нишу на потребительском рынке страны. Для достижения своих целей компании начали прибегать к установлению единых норм и принципов производства, которые гарантировали покупателям высокое качество продукции и ее безопасность для человека.

Чистота помещений – основная норма стандарта GMP

При формировании единых норм фармацевтического производства действует одно неукоснительное правило – лекарственное средство должно содержать только то, что обозначается в его составе. Все остальные частицы, которые присутствуют в воздухе, а также микроорганизмы и химические вещества можно отнести к загрязнениям, которые не допустимы при соответствующей технологии и организации производства.

В соответствии с требованиями стандарта GMP чистые производственные помещения – это залог выпуска только качественных и безопасных изделий, так как чистые помещения защищают не только саму продукцию, но и производственное оборудование и окружающую среду.

Если обобщить всю вышесказанную информацию, то можно сказать, что стандарт GMP призван обеспечить:

применение при производстве изделий исключительно качественного и безопасного сырья;

особые условия производства, при которых можно обеспечить постоянство характеристик продукции;

соответствующие методы контроля качества в процессе выпуска товара и до окончания его срока годности.

Информационно-методические и учебные материалы по проблеме GMP, разъясняющие основные термины, понятия, принципы и требования, рассматривающие примеры реализации правил и характерные ошибки, содержащие рекомендации по внедрению и т. п. В ближайшее время ожидается получение комплекта таких материалов от Секретариата ВОЗ.

На предприятиях, еще не приступивших к полномасштабному переходу к работе по правилам GMP, целесообразно начать с изучения и внедрения международных стандартов ISO серии 9000, но не в качестве альтернативы правилам GMP, а в виде первого шага в сторону освоения систем качества.

## 1.3 **Общность и различие стандартов ISO и GMP**

До того, как начнем сравнивать две системы, рассмотрим пример. Допустим, вам нужна лампочка либо для дома, либо для офиса. Вы идете в магазин и покупаете лампочку, вы особо не придаете значения, на какой фабрике она была произведена. Но представьте, что вам нужна лампочка, которая будет не для дома или офиса, а вам необходимо ее использовать в самолете. Так как эта лампочка не для обычного использования, ее качество должно быть на уровень выше, соответственно цена на такую лампочку будет выше, и стандарты её будут жестче. Теперь представьте, что эту лампочку вам необходимо использовать не в обычном самолете, а уже в космическом корабле. То есть, вы понимаете, стандарты качества должны быть просто идеальными. Уже не на многих производствах можно будет найти лампочки с таким качеством.

На данном примере мы выдвинули 3 уровня: низкий, средний и высокий. Вот тоже самое в пищевой и БАД-продукции. У нас 3 уровня: нижний – это еда, следующий уровень – это БАДы, и верхний уровень – это фармацевтические продукты, то есть медикаменты.

Соответственно, как и с лампочками, для каждой продукции есть 3 разных уровня.

Пищевая индустрия не так сильно контролируется, и, соответственно, есть много и супермаркетов, продающих еду, и ресторанов.

Следующий уровень – это БАДы, здесь уже есть определенный контроль, для каждого продукта необходима сертификация, и разработано законодательство, которым нужно руководствоваться.

И верхний уровень – это фармацевтическая индустрия, у которой, конечно, самый жесткий контроль.

Зеленый уровень – это требования к лекарственным препаратам. Соответственно, это GMP, который выдается FDA. В Европе – это европейский GMP. Для пищевых добавок в Европе – это стандарты ISO, которые для БАДов называются ISO 22000. И в Америке они начали новые GMP стандарты, которые отличаются, эти стандарты для пищевых добавок отличаются от пищевых стандартов для лекарственных препаратов.

Учитывая то, что БАД Компании Vision производятся в Европе, продукция Vision должна находиться в желтом нижнем правом углу, в параметре ISO 22000. Но, что важно, продукция Компании «Vision» выполняет не только требования ISO 22000, но и требования даже зеленого блока, то есть GMP. И что это обозначает, то что продукция Vision может сертифицироваться как лекарственные препараты. То есть, во Франции, например, могут изготавливаться любые фармацевтические препараты Vision. Нет больше в мире ни одно компании, которая изготавливает по такому GMP стандарту, который соответствует не БАДам, а лекарственным препаратам. Это означает, что БАДы Vision в совершенно другой категории, это европейский GMP для медикаментов.[13]

Если мы захотим сравнить европейский GMP с американским GMP, то тоже увидим существенную разницу, потому что в европейском GMP есть 3 существенных различия, которые отличают его от американского GMP.

Это дополнительные важные главы 7, 8, 9, которых нет в американском FDA GMP.

В европейских стандартах GMP имеется дополнительные 18 приложений, также отсутствующих в американском FDA. То есть продукты «Vision» изготавливаются на уровне фармацевтического GMP, являются европейским GMP, которые сертифицируются двумя организациями, с которыми мы сейчас с вами ознакомимся.

И, соответственно, у них есть огромные преимущества перед американской системой FDA GMP.

Следующее определение, которое Вы, можете часто видеть – это термин сGMP.[22]

GMP – это текущий GMP, то есть, например, если кто-то получил сертификат GMP 5 лет назад и его не обновил, соответственно, у него уже нет никакого GMP сертификата. Это очень важно, потому что каждый год выдвигаются новые законы, появляется новая специфика по изготовлению продукции, мы должны соответствовать актуальности.

Как GMP стандарты можно увидеть в продукции «Vision

Первое, о чем нужно сказать, — это то, что нормы GMP появились на 20 лет раньше, чем стандарты ISO. Первый международный документ ВОЗ, посвященный GMP, появился в 1967 г., а стандарты ISO — в 1987 г. Поэтому стандарты GMP значительно более развиты и детализированы.[5]

Второе. Стандарты GMP в подавляющем большинстве стран, в которых они введены, носят обязательный характер, это требования, которые предприятия должны выполнять. В то же время нормы ISO везде трактуются как добровольные, да и сама организация ISO является неправительственной организацией, не имеющей властных полномочий. Все документы, которые она издает, носят рекомендательный характер. Каждая отдельно взятая страна, организация, предприятие самостоятельно принимают решение: принять ли рекомендации ISO в качестве стандартов. Но эти документы, еще раз напомню, носят сугубо рекомендательный, информационно-добровольный характер. А вот требования GMP практически нигде не являются информационно-добровольными. В какой бы стране они не были введены, они становятся обязательными для исполнения в качестве элемента защиты населения от некачественных лекарственных средств.

Третье. Нормы GMP разрабатывались и разрабатываются только для фармацевтической продукции, в то время как стандарты ISO должны «обслуживать» все остальные отрасли, начиная с производства шарикоподшипников и бомбардировщиков и заканчивая производством шоколадок и одноразовых подгузников. Но за универсальность приходится платить. Цена — слишком общие формулировки. В отличие от ISO стандарты GMP более конкретны; в них прописано, что необходимо и что нельзя делать на предприятиях, производящих фармацевтическую продукцию. Из-за того что стандарты ISO носят чересчур общий характер, ряд специалистов все громче и громче заявляют о том, что они могут быть неправильно интерпретированы.[11]

Четвертое. Правила GMP не предполагают постоянного расширения ассортимента и внесения изменений в производство продукции. Допускаются такие изменения (в правилах так и записано), которые «не должны препятствовать прогрессу и внедрению новых методов производства», но в правилах GMP не заложена идея постоянного улучшения производственного процесса и обновления ассортимента. Идеалом GMP является производство продукции в стабильных условиях. Это, в первую очередь, связано с необходимостью обеспечить однородность серии лекарственного препарата и однородность между несколькими (в идеале — между всеми) его сериями.[8]

Стандарты же ISO рассчитаны на непрерывное совершенствование. В старом варианте ISO существовало понятие «петля качества», в новом варианте этот термин не используется, однако смысл остался прежним: выход продукции на рынок — замечания и предложения потребителей — меры по учету этих пожеланий, то есть по приданию продукции новых, необходимых потребительских свойств — выход на рынок нового усовершенствованного варианта продукции.

Здесь необходимо коснуться тезиса, который не до конца осознан в странах, которые появились после распада Советского Союза. Это тезис о недостаточности фармакопейных статей для обеспечения полной, стопроцентной гарантии качества лекарственных препаратов. В Советском Союзе, а до 50-х годов — и во всем мире было распространено представление, согласно которому соблюдение фармакопейных статей полностью гарантирует качество лекарственного препарата. Примерно в середине 60-х годов в Западной Европе и США сформировалось мнение, что фармакопея — это не высшее, а низшее требование к качеству лекарственных препаратов. В соответствии с современными представлениями фармакопейные статьи имеют критическую важность, но только в одностороннем порядке: ниже требований фармакопей опускаться просто нельзя, то есть соблюдение требований фармакопейных статей является необходимым, но недостаточным условием. Иначе говоря, если испытуемый лекарственный препарат не соответствует требованиям фармакопеи, то его можно смело браковать, а вот обратное утверждение не всегда верно. А именно: если препарат соответствует требованиям фармакопеи, то говорить о том, что качество этого препарата гарантировано на 100% нельзя. Приведу простой пример: в препарате могут содержаться примеси, которые невозможно определить методами, описанными в фармакопейной статье. Вот поэтому фармакопейные стандарты необходимо подкрепить требованиями GMP, а также порядком лицензирования препаратов и их производителей.

Таким образом, фармакопея и GMP — это, образно говоря две опоры, которые служат основанием для всей системы гарантирования качества лекарственных средств. Выполнение требований и фармакопеи, и GMP позволяет приблизиться к 100% гарантии качества лекарственных препаратов.

Глава 2. Стандарт GMP в россии

## **2.1 Российский стандарт**

Нормативная база на территории стран СНГ начала разрабатываться после распада СССР. Главная цель была – на основе прежних нормативов максимально сблизить два стандарта, постепенно приближаясь к правилам, которые определял GMP (международный стандарт качества).

Процесс оказался долгим. Только в 2001 году в РФ появился близкий международному стандарт. Он предусматривает, что с 01.07.2000 все создаваемые и реконструируемые предприятия по выпуску лекарств будут получать лицензии на производство, хранение и реализацию продукции только при условии соответствия российскому аналогу GMP.[2]

Разработкой его занималась организация под названием Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ). Отечественные правила были утверждены 10.04.2004 Госстандартом РФ, в результате чего появился ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Он был введен в действие 01.01.2005, и считалось, что этот стандарт максимально сближен с международным. Однако с 01.01.2010 начал работать национальный российский стандарт GMP. Он взял за основу европейские правила, и прежний ГОСТ утратил актуальность.

В феврале 1998 года в России вступил в силу совместный приказ Минздрава России и Минэкономики России о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств», который устанавливал, что с 1 июля 2000 года приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.

Первый вариант российского стандарта GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) и в 2004 году постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 года № 160-ст был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который гармонизирован с правилами GMP (Good Manufacturing Practice for medicinal products) Европейского союза.[1]

Правила GMP – ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств» – являются аналогом европейских Правил GMP EC на русском языке. Правила GMP – документ, вобравший в себя сорокалетний опыт работы по GMP.

Правила надлежащей производственной практики были утверждены приказом Минпромторга России 14 июня 2013 г. N 916 (в ред. Приказа Минпромторга России от 18.12.2015 N 4148).

Поскольку GMP это обязательный, а не добровольный набор правил, то он подлежит проверке государством. В России проводить инспектирование производителей лекарственных средств для медицинского применения на соответствие стандарту GMP уполномочено Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик».[4]

Постановлением Правительства РФ от 3 декабря 2015 года №1314 утверждены «Правила организации и проведения инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики, а также выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств указанным требованиям.

6 мая 2017 года национальные рынки обращения лекарственных средств пяти государств Евразийского экономического союза (ЕАЭС — Россия, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Армения) объединились и начали работать в формате единого пространства. Информация о правилах надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза представлена на сайте Евразийской экномической комиссии по ссылке.[9]

Согласно информационному справочнику понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, «надлежащие фармацевтические практики в сфере обращения лекарственных средств» – правила, распространяющиеся на все этапы обращения лекарственных средств: надлежащая лабораторная практика, надлежащая клиническая практика, надлежащая производственная практика, надлежащая дистрибьюторская практика, надлежащая аптечная практика, надлежащая практика фармаконадзора и другие практики.

## **2.2 Проблемы и перспективы ПРИНЯТИЯ стандарта gmp в россии**

«Проблемные зоны» в переходе на международные стандарты GMP и GLP и возможные подходы к решению существующих проблем с учетом международного опыта обсудили на конференции в Биотехнологическом инкубаторе МГУ. Мероприятие собрало более 50 участников – представителей власти, бизнеса, науки, СМИ, зарубежных инспекторов и специалистов. Примечательно, что инициатором встречи выступила французская фармацевтическая компания «Biocodex», благодаря которой иностранные эксперты мирового уровня в области GMP и GLP приняли участие в работе круглого стола. Таким образом, конференция продемонстрировала высокую актуальность развития ситуации на российском фармацевтическом рынке не только для отечественных, но и для иностранных производителей.

С 1 января 2014 года в России действует Федеральный закон, согласно которому внедрение GMP является обязательным для всех организаций, занимающихся производством и реализацией лекарственных препаратов.

Открыла заседание круглого стола начальник отдела по лицензированию Министерства промышленности и торговли Российской Федерации Е.В. Денисова, очертив основные направления государственной политики в сфере фармацевтической промышленности. Среди них поддержка инновационных разработок и содействие внедрению современных стандартов не только производственной, но и аптечной, лабораторной, дистрибьюторской практики.[17]

Значимость развития биомедицины как одной из приоритетных государственных задач отметил также директор Департамента научного проектирования Минздрава РФ. А. В. Васильев. По словам чиновника, России необходима «неразрывная инновационная цепочка», в которой исследователь сможет получить всё необходимое для внедрения своей работы в производственную практику. В качестве примера центра с единым инновационным процессом Васильев привёл Биотехнологический инкубатор МГУ.

Представители отечественных фармацевтических компаний высказали различные точки зрения на проблемы и перспективы внедрения GMP в России.[10]

По мнению советника Генерального директора ФГУП «НПО Микроген» С. Е. Дронова, переход на стандарты надлежащей производственной практики в стране необходим. В частности, он позволит сократить отставание России в создании инновационных вакцин. Так, например, сегодня пневмоккоковая вакцина обходится государству в 4,8 млрд рублей. Российский же дешевый аналог – вакцина АКДС - не отличается качеством и имеет много нареканий среди врачей. Однако, по мнению Дронова, в Европе процесс внедрения стандартов GLP занял более 50 лет, в России же изменения должны принять в течение короткого времени, что неминуемо ставит производителей в затруднительное положение. По мнению же заместителя генерального директора ОАО «Фармстандарт» Т. М. Вязьминой, процесс перехода на стандарты GMP в России отнюдь не ограничивается несколькими месяцами. По словам Вязьминой, работа в этом направлении в стране последовательно ведётся уже с конца 90-х гг. прошлого века, когда был принят отраслевой стандарт 42-510-98, а позднее, в 2004г. – ГОСТ 52-249-2004. Перечисленные документы имели лишь ряд расхождений с европейскими стандартами и активно внедрялись во многих отечественных компаниях. Что же касается документа 2014 года, он составлен с учётом последних изменений в международных стандартах, принятых в 2013 году, и в дальнейшем должен постоянно интегрироваться с европейскими нормами.[6]

По словам директора по качеству компании «Р-Фарм» И. А. Осмоловской, отставание от зарубежных стран нужно рассматривать как преимущество - возможность воспользоваться опытом европейских и американских коллег и избежать многих ошибок. Это позволит российской системе стать наиболее актуальной, результативной и востребованной. «В процессе принятия норм надлежащей производственной практики менеджмент качества – это не менее важный аспект, чем техническое переоснащение предприятия, - отметила также Осмоловская, - современный подход состоит в том, чтобы деятельность по обеспечению GMP была интегрирована в каждом процессе, а не замыкалась на работе одного отдела обеспечения качества, что традиционно и происходит». [19]

Проблемы российского фармацевтического рынка, в том числе связанные с GMP, обозначил руководитель ассоциации фармацевтических производителей России В. А. Дмитриев. Он отметил, что процент брака среди российской фармацевтической продукции по последним данным Роспотребнадзора составляет 10%, что, бесспорно, свидетельствует о необходимости поиска дополнительной гарантии качества. Вместе с тем, для перехода на GMP необходима санация рынка, сегодня конкурентная среда агрессивна к производителям, работающим в соответствии с GMP.

Зарубежные участники конференции – инспектор GMP Yamina Kabrane и вице-президент компании «Biocodex» Gilles Renaud - дали обзор ситуации во Франции, где работают 100 сертифицированных инспекторов (для сравнения в России на сегодняшний день сертификат инспектора GMP имеет только один специалист). Представитель «Biocodex» Alexandre Vantherвысказал готовность французской стороны оказывать всяческую помощь российским коллегам, делиться опытом, принимая участие в деятельности специальных рабочих групп и комитетов. Для обмена информацией в конце прошлого года правительством Франции запущен клуб по вопросам здравоохранения в России.

## **2.3 РОССИЙСКИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ, ВНЕДРЯЮЩИЕ СТАНДАРТ GMP**

Подавляющее большинство предприятий, которые получили сертификаты качества, соответствующие международным правилам, пока расположены в Москве, Санкт-Петербурге и других крупных промышленных и научных центрах страны.[16]

Планируется полный перевод на GMP (международный стандарт) всех предприятий. Более того, он должен был закончиться еще в 2014 году, но возникло множество трудностей. Выяснилось, что далеко не каждое отечественное предприятие фармацевтической отрасли способно получить соответствующий сертификат качества. Главная проблема – нет кадров, имеющих достаточную теоретическую и, что особенно важно, практическую подготовку по внедрению стандарта на российской территории.[3]

Производители фармацевтической и иной продукции, изготовление которой регламентировано стандартом GMP, проходят процедуру сертификации. Затем, в качестве подтверждения соответствия требованиям стандарта компания получает сертификат GMP.

Наличие сертификата GMP у производителя говорит о том, что:

продукция не содержит искусственных ингредиентов, ГМО, алкоголя, консервантов и других не натуральных компонентов;

на производство продукции привлечены специалисты с высоким уровнем квалификации;

при производстве используются новейшие технологии и оборудование;

продукция прошла несколько этапов проверки качества, начиная с выбора сырья.[12]

Подобный высочайший уровень сертификации имеют далеко не все производители БАДов, витаминов и иных средств. Список производителей, успешно прошедших процедуру сертификации по стандарту GMP:

1) 4Life Research. Продукция компании – биологически активные добавки к пище Трансфер Фактор, направленные на поддержку иммунной системы.

2) B&S Corporation. Продукция японского предприятия – биогенетик Дайго

3) Daigo, улучшающий работу кишечника и его микрофлору.

4 )Now Foods. Продукция компании – БАДы, витамины и витаминные комплексы, лечебная косметика.

5) NSP Nature’s Sunshine Products. Компания производит БАДы, предназначенные для сохранения красоты и здоровья.

6) Витамакс / Vitamax. Производитель из США, продукция которого – витамины, минеральные комплексы и БАДы, направленные на нормализацию и восстановление физиологических процессов организма.

7) Виталайн / Vitalain. Ассортимент компании включает более 80 биодобавок.

Альтера Холдинг. Продукция компании – БАДы и косметические средства лечебно-профилактического действия.

8) Astrum. Эта российская компания разместила промышленное производство на территории США. Продукция компании – биодобавки, витаминные и минеральные комплексы.

Российские производители работают при полном соблюдении ГОСТа Р 52249-2009 - аналога стандарта GMP. Таким образом, не вызывает сомнений качество и безопасность продукции следующих компаний:

9) Арт Лайф. Компания имеет широкий ассортимент продукции – биодобавки, продукты для диетического питания, косметические средства, продукты для нормализации обмена веществ и др.

10) ИнжениумЛаб. Продукция компании – косметические средства, функциональное питание и БАДы.

Сибирское здоровье. Корпорация создает уникальные продукты для здоровья, красоты и дома.

11)Ветом. Компания производит пробиотики, восстанавливающие структуру кишечника и микрофлору желудочно-кишечного тракта.

12)Родник Здоровья. В широкий ассортимент продукции входят специализированные продукты питания, биологически активные добавки, гигиенические средства и ухаживающая косметика, декоративная косметика и парфюмерия, бытовая химия и товары для дома.

Некоторые компании, работая по ГОСТу, но не имея сертификата GMP, тем не менее стремятся к его получению. Например, компании Арт Лайф и Инжениум используют при изготовлении продукции оборудование, успешно прошедшее проверку на соответствие правилам GMP.

Заключение

Отзывы многих предприятий, получивших сертификаты ISO 9000, их самооценка свидетельствуют о том, что поскольку стандарты ISO шире и универсальнее стандартов GMP, их внедрение способствует улучшению организационной и финансовой структуры предприятия. Но пока лишь немногие фармацевтические предприятия получили такой сертификат. По данным организации ISO, таковых в настоящее время насчитывается около 1000, однако необходимо учитывать, что таким предприятием может быть и крупная дистрибьюторская компания, и склад и т. д. В мире существует около 100 тыс. предприятий, производящих фармацевтическую продукцию, т.е. в настоящее время сертифицировано около 1% предприятий отрасли. Вместе с тем общемировая тенденция такова, что количество таких предприятий будет возрастать. Можно только приветствовать, если предприятие, уже имеющее сертификат GMP, получает еще и сертификат ISO 9000, так как это позволит улучшить хозяйственную, бухгалтерскую, общеадминистративную деятельность и, возможно, качество выпускаемой продукции. Надо только помнить о том, что GMP было и остается базовым отраслевым стандартом, а получение только сертификата ISO не является свидетельством того, что фармацевтическое предприятие гарантирует качество выпускаемой им продукции.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Рассмотренные нами системы обеспечения качества ни в коем случае не противоречат друг другу, наоборот, что касается фармацевтических предприятий, то они дополняют друг друга, при этом базовым отраслевым стандартом обеспечения качества выпускаемой продукции является GMP.

При ответе на вопрос о том, нужен ли GMP (международный стандарт) в России, обычно рассматривается два аспекта.

1. С одной стороны, соблюдение его строжайших правил позволяет поднять планку качества лекарственных средств на очень высокий уровень. Население России тогда получит высокоэффективные и чистые лекарства, что позволит меньше болеть и скорее выздоравливать.

2. С другой стороны, отечественные предприятия финансово просто не «тянут» преобразования. Если же предприятие удается перевести на современные рельсы, то себестоимость лекарств существенно возрастает, и их реализация усложняется.

Оба эти фактора в России постоянно вступают в противоречие и тормозят внедрение стандарта. Впрочем, в связи с новыми геополитическими реалиями и необходимостью в импортозамещении лекарственных средств процесс должен в ближайшее время ускориться.

# [Список использованнЫХ ИСТОЧНИКОВ](http://tema.studentochka.ru/69115.html#litra):

1) Астафьева Л.И. Внедрение Правил GMP / Л.И. Астафьева // Технология чистоты. - 2012. - №2. - 13-14. .

2) Вестник службы крови: научно-практический журнал / Учредитель и издатель: Московское об-во специалистов трансфузионной медицины. - М., 2009 - №2. . ГОСТР 52249-2009

3) "Правила производства и контроля качества лекарственных средств"; . ГОСТР 52537-2006 "Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования"; .

4) Иммел Б. Краткая история создания правил GMP в фармацевтической промышленности / Б. Иммел // Фармацевтическая промышленность. - 2012. - №3. - 30-33.

5) Ищенко В.И. Курс лекций промышленной технологии лекарственных средств: учебн. пособие / В.И. Ищенко - Витебск: ВГМУ, 2009. - 368 с. .

6) Макаров О.В. Прогноз устойчивого развития фармацевтической отрасли / О.В. Макаров,

7) Никулина, Н.В. Пятигорская // Фармацевтическая промышленность. - 2011. - №6. - 65-68. .

8) Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм: учебн. пособие для студентов образоват. учреждений сред. проф. образования, обучающихся в мед. училищах и колледжах / Л.Н. Милованова, Н.М. .

9) Младенцев А.Л. Внедрение стандартов GMP как фактор повышения конкурентоспособности российских предприятий / А.Л. Младенцев // Фармацевтическая промышленность. - 2011. - №5. - 26-27. .

10) Мешковский А. О национальной лекарственной политике / А. Мешковский // Фармацевтическая промышленность. - 2013. - №4. - 9-18. . ОСТ 91500.05.0007-2003

11) "Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения"; .

12) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2010 г. №267 "Об утверждении Правил лабораторной практики"; .

13) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.11.2006 г. №377 "Об утверждении Инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения"; .

14) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 05.11.2007 г. №318 "Об утверждении Инструкции о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами"; .

15) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2007 г. №330 "О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств". . Промышленная технология лекарств: в 2-х т.: учеб. для студентов вузов / Нац. фармац. акад.: из-во НФАУ, 2009. - 684 с. .

16) Симановский С. Направления интенсификации инновационного процесса./ "Вопросы изобретательства", №1-2, 2012 г. .

17) Синягов А. НТП в условиях формирования рынка: стратегия, тактика, показатели./ "Экономист", №4, 2012 г. . Система сертификации ГОСТ Р. // Стандарты и качество. - 2011. - №12. . Системы сертификации, утверждённые и введённые в действие Госстандартом России. // Сертификация. - 2011. - №2. - с. 2. .

18) Тарусова Е.В. Бабошина; под ред. Э.М. Аванесьянца. - Ростов: "Феникс", 2012. - 448 с. .

19) Федеральный закон Российской Федерации от 22.06.2009 г. №86-ФЗ "О лекарственных средствах"; . Федеральный закон от 22.08.2004 г. №122-ФЗ "О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием Федеральных законов "О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон" "Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации" и "Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации";

20)Фатхутдинов Р.А. Система обеспечения конкурентоспособности. // Стандарты и качество. - 2009. - №1. - с. 48. . Чистые помещения. Под ред. А.Е. Федотова. Второе издание, переработанное и дополненное. М., АСИНКОМ, 2013 г., 576 с., ил. .

21)Чайка И.И. Как добиться признания за рубежом отечественных сертификатов на системы качества. // Сертификация. - 2010. - с. 8. .

22)Чайка И.И. Конкурентоспособное качество отечественной продукции - ключевая проблема выхода России из экономического кризиса. // Стандарты и качество. - 2009. - №8. - с. 15.