

Министерство образования и науки Республики Казахстан

НАО «медицинский университет Караганды»

Школа фармации

«Допущен (а) к защите»

Зав. кафедрой _____

«Концепция GMP: контроль качества ЛС как часть системы управления
качеством»

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Специальность: 6В10103 - «Фармация»

Выполнил:

Жургенбеков А.С.

Научный руководитель

Кандидат химических наук, доцент

Власова Л.М.

Караганда 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки	4
Обозначения и сокращения	5
Введение	6
1. Литературный обзор.....	8
1.1. Концепция надлежащих практик.....	8
1.2. История GMP.....	9
1.3. Цель и задачи GMP	10
1.4. GMP в Казахстане	11
1.5. Сертификация GMP в Казахстане	12
1.5.1. Проблемы внедрения.....	18
1.6. Сертификация GMP в США	19
1.6.1. Что такое CGMP	20
1.6.2. Финансовые затраты	23
2. Основные правила концепции GMP.....	26
2.1. Управление качеством (Quality Management).....	27
2.2. Управления рисками для качества (Quality Risk Management).....	28
2.2.1. Эффективность оценки рисков	30
2.2.2. Преимущества выполнения QRM.....	30
2.2.3. Идентификация риска	31
2.3. Гарантия качества (Quality Assurance).....	32
2.4. Надлежащая практика для ЛС	33
2.5. Контроль качества (Quality control).....	34
2.6. Санитария и гигиена.....	35
2.6.1. Гигиена персонала.....	36
2.7. Валидация технологического процесса	37
2.8. Жалобы	38
2.9. Самоинспекция (Mock inspection) и аудит качества.....	39
2.10. Обучение персонала	40

2.11. Помещения.....	42
2.11.1. Планировка	42
2.11.2. Стены.....	43
2.11.3. Полы	43
2.11.4. Потолки	44
2.11.5. Необходимые ресурсы	44
2.11.6. Температура	45
2.11.7. Оборудование	45
2.12. Документация	45
2.13. Заключение по литературному обзору.....	46
3. Экспериментальная часть	47
3.1. 3.1. Сравнение и различия ведения правил GMP и CGMP в Республике Казахстан и США	47
3.2. Предложения по улучшению внедрения правил GMP в Казахстане	51
Заключения	58
Выводы	59
Список использованной литературы.....	61

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В данной дипломной работе были использованы следующие нормативные документы:

1. ГОСО РК от 31 октября 2018 года. Правила выполнения дипломной работы в высших учебных заведениях.
2. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392. «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».
3. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 3 ноября 2016 года №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»
4. Кодекс Республики Казахстан т 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения»
5. Руководство ICH Q7: руководство по надлежащей производственной практике активных фармацевтических ингредиентов.
6. Свод федеральных правил «CFR» - раздел 21 - Продукты питания и лекарства.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- GMP (Good Manufacturing Practice) - надлежащая производственная практика
- GxP (Good x Practice) – надлежащая практика;
- GLP (Good Laboratory Practice) – надлежащая лабораторная практика;
- GDP (Good Distribution Practice) – надлежащая дистрибьюторская практика;
- ICH Q7A - руководство по надлежащей производственной практике активных фармацевтических ингредиентов;
- ICH Q8A – руководство по фармацевтической разработке;
- ICH Q9A – руководство по управлению рисками качества;
- ICH Q10A – руководство по системе фармацевтического качества;
- FDA (Food and Drug Administration) - управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США;
- CFR – свод федеральных правил;
- СОП – стандартные операционные процедуры;
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
- США – Соединённые Штаты Америки;
- АО – акционерное общество;
- ТОО – товарищество с ограниченной ответственностью;
- РК – Республика Казахстан;
- ПФК – производственно-фармацевтическая компания;
- ЛС – лекарственное средство;
- ЛП – лекарственный препарат;
- ЕАЭС – Евразийский экономический союз;
- ЕЭК – Евразийская экономическая комиссия;
- ПСП – проектно-строительное предприятие.

Введение

Система надлежащей производственной практики, обеспечивает постоянное производство и контроль продукции в соответствии со стандартами качества. Требования и стандарты надлежащих практик были созданы в 1963 году в США, буквально через год ВОЗ, рекомендовала всем странам принять концепцию GMP, что и сделало ряд других стран. В основном страны допускают импорт и продажу только тех лекарств, которые были произведены в соответствии с международно признанными стандартами GMP, поэтому правительства, стремящиеся продвигать экспорт фармацевтических препаратов в свои страны, могут сделать это, сделав GMP обязательным для всего фармацевтического производства и обучив своих инспекторов требованиям GMP.

Контроль качества производимой продукции строго регулируется, так как может представлять отрицательный риск для здоровья потребителей и даже окружающей среды. Произведенный продукт, не соответствующий правилам GMP, может привести к фатальным последствиям для потребителей. На сегодняшний день в Казахстане, около двадцати крупных фармацевтических компаний имеющих международный стандарт GMP - АО «Нобел фармацевтическая фабрика»; АО «Химфарм»; ТОО «ФитОлеум»; ТОО «ВИВА Фарм»; ТОО «Эйкос фарм»; ТОО «Келун-Казфарм»; ТОО «ПФК «Элеас»; ТОО «ТК Фарм Актобе»; ТОО «DOSFARM»; ТОО "СП Глобал Фарма"; ТОО «Карагандинский фармацевтический завод» и т.д. Контроль качества ЛС по концепции GMP, необходим всем производящим фармацевтическим компаниям в РК.

Актуальность - заключается в эффективности внедрения контроля качества лекарственных средств по концепции GMP, для лучшего производства безопасной продукции.

Цель определить значимость концепции GMP, как часть системы управления качеством, в организациях производства ЛС.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие **задачи исследования**:

1. Изучить систему надлежащей производственной практики в производственных структурах, а также современную сертификацию производственных фармацевтических предприятий по правилам GMP в Казахстане и по правилам cGMP в США.
2. Провести сравнение и различия отечественных правил ведения GMP с правилами США.

Теоретическая значимость.

GMP это производственная практика, которая обеспечивает высокое качество и безопасность продукта. Многие страны законодательно установили,

что фармацевтические компании должны следовать процедурам GMP, потому что необходима замена устаревших методик контроля качества.

Проведя исследование по контролю качества ЛС в Казахстане в соответствии с правилами GMP, можно оценить эффективность методик в сравнении с надлежащей производственной практикой в США, тем самым предложить эффективные рекомендации к отечественным правилам надлежащей практики.

1 Литературный обзор.

1.1. Концепция надлежащих практик.

GxP - это управление процессами, с помощью которых эти продукты разрабатываются, производятся и обрабатываются определенным образом по всей цепочке поставок, обеспечивая их стабильное качество и возможность использования по назначению потребителям.

GxP относится к руководящим принципам и правилам «надлежащей практики», разработанным для обеспечения безопасности, эффективности и пригодности пищевых продуктов, медицинских устройств, лекарств и других продуктов для биологических наук.

«X» в GxP может относиться к ряду дисциплин - GMP (Надлежащая производственная практика), GDP (Надлежащая дистрибьюторская практика), GLP (Надлежащая лабораторная практика) и многие другие. [4]

Вместе они определяют различные способы, которыми компании в регулируемых отраслях должны контролировать свои процессы, процедуры, людей и помещения для обеспечения согласованности и качества своей продукции. Цикл обеспечения качества представлен в схеме 1.1.



[4]

Схема 1.1. Система обеспечения качества

Требования GxP, изложенные регулируемыми органами, требуют от предприятий формального определения протокола и контролируемых процессов, жизненно важных для безопасности их конечных продуктов.

Например:

- стабильное производство продуктов;
- исследование новых технологий;
- калибровка и обслуживание лабораторного и производственного оборудования;
- как их процессы отслеживаются от начала до конца с помощью контролируемой документации;
- процесс отслеживания от начала до готовой продукции с помощью необходимой документацией;
- правильное хранение и транспортировка разных видов продуктов;
- надлежащее обучение работников;
- ведение записей о всех стадиях процесса для мониторинга эффективности[11]

GxP определяет лучшие практики, которые охватывают все звенья отрасли медико-биологических. Но все GxP можно рассматривать как подмножества Надлежащей производственной практики (GMP), потому что все они служат для обеспечения безопасного производства и доставки регулируемых продуктов в области биологических наук. [1]

1.2. История GMP.

Почему контроль качества GMP так важен в производстве. Одной из отличительных характеристик ЛС является то, что невозможно при их контроле использовать методы, которые не затронут вскрытие ЛС или ЛП, а проверенную продукцию уже не могут использовать для применения. В связи с этим контроль серии ЛС проводится по ограниченной выборке. Чтобы решить проблему выпуска дефекта, необходимо производство построить так, чтобы выпуск неисправной продукции был исключен. Для этого и были созданы правила GMP. Возьмём в пример, выпуск стерильных препаратов, вакцины для детей, с размером серии 10000 флаконов. Проверке на стерильность принадлежат 20 флаконов из каждой серии. Если в серии будет 100 нестерильных флаконов, то вероятность обнаружить нестерильный флаконов равна 0,18, а не обнаружить – 0,82. При выпуске ста таких серий стерильными будут признаны 82 серии, несмотря на наличие в каждой из них 100 нестерильных флаконов. В итоге будут выпущены в оборот 8200 нестерильных флаконов, и 8200 детям (в том числе новорожденным) будут введены нестерильные препараты, причем на каждом флаконе будет надпись «стерильно». Даже увеличив процент проверяемых единиц продукции, это ничего не изменит, выпуск дефектной продукции все равно будет велик. Единственное решение – это построить производство так, чтобы выпуск дефектной продукции был исключен. Должны быть исключены перепутывание

материалов и продукции, попадание в них посторонних веществ, использование негодных материалов и т. д. Эту задачу решают правила GMP.

Начиная с 50-ых годов XX века на различных отраслях промышленности (космическая, авиационная, электронная и др.), начало реализовываться идея GMP, имея иные названия. Организации создали схемы по которым шло производство, исключавшее выпуск бракованной продукции. Это и стало началом движения создания надлежащих практик на выпуске ответственной продукции. [1]

Впервые правила GMP были разработаны в 1963 году в США. В конце 60-х и начало 70-х годов стали временем широкого распространения концепции GMP. Так, правила производственного стандарта были созданы в 1968 году в Италии и Канаде, в 1969 году – в Сингапуре и Швеции, в 1971 году в Австралии, Великобритании, Норвегии, Польше. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время более 100 стран включили положения GMP в свои национальные законы о лекарственных средствах, и многие другие страны приняли его положения и подходы при определении своих собственных национальных требований к GMP. [2]

Надлежащая производственная практика (GMP) - это система, обеспечивающая постоянное производство и контроль продукции в соответствии со стандартами качества. [3]

Эффективное внедрение GMP принесет экономическую выгоду производителям, избегая стоимости сбоев, таких как затраты на отходы, переделку, отзыв, потребительские компенсации репутации компании и регулирующих действий, приостанавливающих деятельность. [1]

1.3. Цель и задачи GMP.

Для GMP целью является качество, а также создание постоянного эффективного производства продукции, с полным его контролем в соответствии со стандартами качества, на любой стадии фармацевтического производства, для обеспечения производства безопасных препаратов. [6]

Задачи GMP:

- производить эффективные и безопасные продукты;
- стандартизировать все действия, связанные с производственной деятельностью;
- стабилизировать автономное производство ЛС;
- обеспечение высшего качества продукции за счет использования только одобренных исходных материалов;
- использовать качественное оборудование с возможностью лёгкой очистки;
- свести к минимуму контаминацию и ошибки в производстве;
- избегать микробного заражения на производстве;
- проводить обучение персонала;
- проверка документации на соответствие требованиям правил;

- расширять инвестиционные ресурсы;
- доступ к международным рынкам сбыта.

1.4. GMP в Казахстане.

В 2006 году в системе Госстандарта Республики Казахстан, были утверждены стандарты надлежащих фармацевтических практик. В то время GMP был добровольной рекомендацией для производственных организаций. Начиная с 2010 по 2014 год была выпущена отраслевая программа по развитию фармацевтической промышленности РК, в которую входила компенсация расходов, понесенных производителями по интеграции GMP, с помощью внесения поправок в налоговое законодательство, помимо этого финансирование обучения за рубежом отечественных специалистов, а также привлечение иностранных специалистов по вопросам GMP.

Однако в 2015 году были приняты поправки о добровольной сертификации фармацевтических предприятий и начиная с 1 января 2018 года стандарты GMP стали обязательными для отечественных производителей фармацевтической продукции. Также, с 2025 года все фармацевтические предприятия должны осуществлять производство на территории Евразийского экономического союза по стандартам GMP ЕАЭС. [14] В 2021 году приказ Министра здравоохранения РК «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» был переиздан и изменён учитывая нынешнюю пандемическую ситуацию в мире.

На сегодняшний день Казахстан и государства, которые пребывают в составе Евразийского экономического союза, находятся на этапе формирования общего фармацевтического рынка в границах Таможенного союза. Поэтому это и привело к введению единых правил качества и безопасности для продукции. Стандарты и правила GMP в границах ЕАЭС регулируются решением совета ЕЭК. [14]

1.5. Сертификация GMP в Казахстане.

В Казахстане стандарт надлежащей производственной практики разработан на основе стандартов Европейского союза, и сертификация GMP с 2018 года обязательна для всех производителей ЛС. Всего в стране около 250-ти работающих фармацевтических компаний, большая часть занимается дистрибьюторской и аптечной практикой, в соответствии с сертификатом GxP. По статистике на 1 января 2017 года в 12-ти фармацевтических предприятиях на территории Казахстана было внедрено GMP, на сегодняшний день 20-ть крупных фармацевтических компаний имеют стандарт GMP в определённых производственных линиях – по выпуску инъекционных лекарственных средств, масляных экстрактов и суппозиториев, твердых пероральных лекарственных средств, антибиотиков и так далее. [17] В таблице 1.1. присутствуют наименования фармкомпаний имеющих GMP:

Таблица 1.1. Наименование производственных фармацевтических компаний.

Наименование	Соответствие государственным стандартам
ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»	GMP Производственный цех лиофилизированных инъекционных препаратов – по выпуску инъекционных лекарственных средств (растворы для инъекций и лиофилизаты) во флаконах.
ТОО «ФитОлеум»	GMP Производственный участок масляных экстрактов и производственный участок суппозиториев.
АО «Химфарм»	GMP Производственная площадка по производству инъекционных растворов и инфузий.
АО «Химфарм»	GMP Производственная площадка по производству твердых пероральных лекарственных средств.
ТОО ПФК «Элеас»	GMP Фармацевтический цех №2, линия по изготовлению твердых лекарственных форм.
ТОО «Эйкос фарм»	GMP Производственный участок твердых лекарственных средств.
ТОО «ВИВА Фарм»	GMP Производственный участок по выпуску твердых лекарственных форм.
АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»	GMP Цех твердых лекарственных форм №3 антибиотики цефалоспоринового ряда.
АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»	GMP Цех твердых лекарственных форм №4 противоопухолевые препараты.
ТОО «Келун-Казфарм»	GMP Производственный участок инфузионных растворов линия А.
ТОО «Келун-Казфарм»	GMP Производственный участок инъекционных растворов (онкологические препараты).
ТОО ПФК «Элеас»	GMP Фармацевтический цех №1, производственный участок по рассыпке стерильных лекарственных форм.
ТОО «ТК Фарм Актобе»	GMP Участок жидких лекарственных форм.
РГП на ПХВ «Институт ядерной физики» Министерства энергетики Республики Казахстан	GMP Площадка производства радиофармацевтической продукции.
АО «Химфарм»	GMP Участок по производству пероральных жидких лекарственных средств.
АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»	GMP Цех по производству твердых лекарственных средств №5.
ТОО ПФК «ЭЛЕАС»	GMP Фармацевтический цех №2, линия по производству лиофилизатов и концентратов.
АО «Химфарм»	GMP Производственная площадка асептической

	рассыпки порошков антибиотиков группы цефало-споринов.
АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»	GMP Технологическая линия по производству активных фармацевтических субстанций в цехе твердых лекарственных форм № 4 противоопухолевых препаратов.
ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм»	GMP Участок по производству твердых лекарственных средств.
ТОО «ТК Фарм Актобе»	GMP Цех твердых лекарственных форм.
АО «Научный центр противомикробных препаратов»	GMP Опытное производство, линия по производству пероральных жидких лекарственных форм.
ТОО «DOSFARM»	GMP Производственный участок жидких лекарственных форм, спреев, мягких лекарственных форм.
АО «Химфарм»	GMP Производственный участок асептической рассыпки порошков антибиотиков группы бета-лактамы (карбапенемы), аминогликозиды и полипептидные антибиотики (цех асептической рассыпки порошков антибиотиков №2).
ПК «Фирма «КЫЗЫЛМАЙ»	GMP Производственная площадка, участок по производству жидких лекарственных форм, участок мягких лекарственных форм и суппозиториев.
ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ»	GMP Производственная площадка стерильных лекарственных средств.
ТОО «Фармация 2010»	GMP Производственная площадка. Цех жидких лекарственных форм.
АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»	GMP Производственная площадка. Цех по производству твердых лекарственных средств
АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»	GMP Производственная площадка. Цех по производству жидких и мягких лекарственных форм.
ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»	GMP Производственный цех лиофилизированных инъекционных препаратов.

Во всех государствах, сертификацию GMP проводят свои собственные инспекции. Например, предприятие, расположенное во Франкфурте (Германия), контролируется местной инспекцией GMP в Дармштадте. Объект в Лондоне (Великобритания) контролируется британскими властями (MHRA), в США проводит агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA).

Согласно стандарту Министерства здравоохранения Республики Казахстан о Надлежащей производственной практике (GMP), сертификация проводится только фармацевтическим инспекторатом [16]. Только государственный орган имеет право проводить инспекцию или сертификацию GMP в фармацевтической среде. Аккредитованные органы, проводящие, например, аудит ИСО, не имеют права инициировать официальные проверки GMP или подтверждать соответствие GMP. [18]

Для получения сертификата GMP в Казахстане, компания обращается в уполномоченный орган (Комитет Фармации) с заявлением, вместе с которым прилагает пакет документов:

- копия документа, подтверждающего наличие у заявителя полномочий по взаимодействию с контролирующей организацией;
- копия основного досье которое используют для производственного объекта;
- информация о том, что препарат не соответствует действующим требованиям по качеству и безопасности, а также что препарат был выведен из обращения за период не менее 2 лет;
- полный перечень лекарственных средств, которые изготавливаются на производстве;
- копия лицензии на производство лекарств;
- согласие на проведение инспекции производства.

Документы первостепенной важности предоставляются заявителем в виде копий, потому что если произойдет их утеря, то восстанавливать будет очень сложно и дорого, а в некоторых случаях невозможно. [18]

Продолжительность сертификации происходит в следующих сроках. В таблице 1.2. предоставлены этапы и рабочие дни при сертификации:

Таблица 1.2. Этапы получения сертификата.

Этапы получения сертификата	Максимум допустимых рабочих дней
Проверка документации, которую предоставляли при заявлении о сертификации (правильность оформления, присутствие всего необходимого пакета документов), после назначается инспекция	10 дней
Направление информации о назначении инспектирования в уполномоченное учреждение, которое	3 дня

проводит проверку	
Проведение анализа и инспектирования лекарственного средства	160 дней
Решение о выдаче заключения по инспекционному отчёту	10 дней

В этап проведения анализа и инспектирования входит включение инспекции в график производства, процедура инспекции и её проведение.

В таком порядке проходит получение сертификата, но если в пакете документов, поданной производителем, обнаружили ошибки и недочеты, то отправляют на доработку. Тогда в таком случае процедура длится на 30 дней больше.

Срок действия сертификата GMP 3 года, после истечения срока необходимо заново проходить сертификацию. В течении всего срока производство должно соответствовать всему комплексу правил и требований надлежащей производственной практики.

На примере сертификатов о надлежащей производственной практики компании АО «Химфарм», ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс» можно увидеть их внешний вид на рисунке 1. и рисунке 2.

1.5.1. Проблема внедрения GMP в РК.

С учётом необходимости внедрения в каждую фармкомпанию стандартов GMP, не все это могут позволить, а особенно маленькие или даже средние производители.

Такие препятствия как, недостаток финансовых ресурсов, ограниченные технологии, а также инфраструктурные, административные и технические проблемы являются основными на пути устойчивого внедрения и соблюдения стандартов качества.

Самой распространенной проблемой внедрения является – высокая стоимость. Все производители хотят внедрить GMP, но необходимы большие финансовые средства. Производители отступают, когда видят необходимость вложить миллионы в покупку оборудования. Цена внедрения очень высока, к примеру, в статье «Организационно – правовые основы внедрения надлежащей производственной практики в Республике Казахстан» опубликованном в вестнике КазНМУ [17], опубликована стоимость которая уходит на один производственный цех в Казахстане, составляет это около 1 миллиона долларов США, а стоимость внедрения GMP для 9-ти системообразующих производителей рынка составляет более 100 миллионов долларов США. В эту стоимость входит полная структуризация производственного цеха со всеми необходимыми оборудованием по правилам GMP. Также можно привести расценки проектно-строительного предприятия «Чистый воздух». Здесь в пример было взято три производства:

1) для завода готовых лекарственных средств, с производством около 300 млн. таблеток в год и площадью около 3000 квадратных метров, стоимость внедрения правил GMP (включая все налоги) будет около 3 млн. долларов США;

2) для вакцинного цеха с площадью около 400 квадратных метров, строительно-монтажные работы, включая инженерные системы будет составлять ~360.000 долларов США;

3) для цеха стерильно диагностических препаратов с площадью 500 квадратных метров, стоимость будет ~350.000 долларов США.

Данная расценка проводилась в 2011 году. На сегодняшний день стоимость, из-за падения курса тенге, выросла в 3 раза, что совпадает с ценой в статье вестника КазНМУ.

Также для этого требуются специализированные кадровые ресурсы не только производителей, но и для инспекционного бюро. В то же время стоимость подтверждения соответствия производственных требований надлежащей фармацевтической практики не регулируется и остается непрозрачной. [17; 19].

Помимо финансовых средств, проблемой несоответствия стандарту GMP является недостаточная работа системы качества на предприятиях, малоэффективное проведение само инспекций, недостаточное обучение сотрудников производств, нечеткое составление внутривзаводской

документации. Не стоит забывать, что сами правила GMP написаны на иностранном языке и их перевод, даже на государственном уровне, может быть недостоверен на 100%, что может вызвать недопонимание при внедрении каких – либо правил.

Даже учитывая такие большие препятствия по получению сертификата GMP, отечественные фарм компании Казахстана, всё равно пытаются и получают международные стандарты.

Можно привести пример Алматинской фармацевтической компании «Fitoleum» которая с 2007 года внедряла правила GMP в своё производство и наконец в 2014 году получила сертификат на производственный участок масляных экстрактов и участок суппозиториев. В период внедрения надлежащей практики, компания также получила сертификат ISO 9001:2009, и государственный национальный стандарт СТ РК 1617-2006. Для получения сертификата компании пришлось проделать большую и кропотливую работу. Были построены и спроектированы помещения со всеми необходимыми стандартами GMP, закуплено и настроено современное оборудование, которое прошло квалификацию. Документация, организационная структура предприятия была тщательно разработана с учётами производственных этапов. Немалая роль выпала на персонал, который проходил регулярное высококвалифицированное обучение, поэтому все сотрудники понимают важность правил надлежащей производственной практики и соблюдают их для лучшей эффективности производства продукции фарм компании. Результат внедрения GMP является эффективное и результативное функционирование фармацевтической системы качества всей компании. [25]

1.6. Сертификация GMP в США.

«Управление по контролю за продуктами и лекарствами» (FDA) является старейшим агентством по комплексной защите прав потребителей в федеральном правительстве США. «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» играет главную роль в укреплении общественного здравоохранения.

FDA очень тщательно регулирует качество фармацевтических препаратов. Основным нормативным стандартом для обеспечения фармацевтического качества является действующее регулирование надлежащей производственной практики (CGMP) для фармацевтических препаратов. Потребители ожидают, что каждая партия лекарств, которые они принимают, будет соответствовать стандартам качества, чтобы они были безопасными и эффективными. Однако большинство людей даже не знают о CGMP или о том, как FDA гарантирует, что процессы производства лекарств отвечают этим основным целям. Недавно «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» объявило о ряде нормативных мер, принятых в отношении производителей лекарств на основе отсутствия CGMP. [26]

1.6.1. Что такое CGMP.

CGMP относится к действующим правилам надлежащей производственной практики, применяемым FDA. Буква "С" в CGMP означает "текущий", требующий от компаний использования только современных технологий и систем для соблюдения правил. То есть каждый шаг производства был по правилам GMP, но они были выполнены в более современной манере. По мере того, как правила и нормы GMP постоянно совершенствуются для улучшения производства новой продукции, также система и оборудование, которые возможно, были "первоклассными" для предотвращения загрязнения, путаницы и ошибок десять или двадцать лет назад, могут быть менее адекватными по сегодняшним стандартам. Общие правила cGMP не меняются с правилами GMP, просто добавляются новые для улучшения производства продукции. [26]

FDA инспектирует фармацевтические производственные предприятия не только в США, но и по всему миру, к примеру некоторые страны ЕС, в том числе предприятия по производству активных ингредиентов и готовой продукции. Инспекции следуют стандартному подходу и проводятся высококвалифицированным персоналом. FDA также полагается на сообщения потребителей и промышленности о потенциально дефектных лекарственных продуктах. FDA часто использует эти отчеты для определения участков, требующих проверки или расследования. [26]

В США если компания не соблюдает правила CGMP, любое лекарство, которое она производит, по закону считается «фальсифицированным» и не рекомендуемым к употреблению. Такой вид фальсификации означает, что препарат не был произведен в условиях, соответствующих CGMP. Но если препарат уже принимают от какой-либо компании, которая не соблюдала CGMP, FDA обычно советует этим потребителям не прерывать лекарственную терапию, которая может иметь серьезные последствия для их здоровья. [26]

FDA публикует нормативные и руководящие документы для промышленности в Федеральном регистре. Свод федеральных правил о надлежащей производственной практике (CFR) FDA [24] находится в Разделе 21, который толкует Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах, косметических средствах и связанные с ними законодательные акты, включая закон о государственной службе здравоохранения. Нормативные акты, касающиеся фармацевтики или качества лекарственных средств, содержатся в нескольких частях «Раздела 21». [24]

Правила позволяют получить общее представление о процессе регулирования, описывая требования, которым должны следовать производители лекарств, заявители и FDA:

- 21 CFR Часть 210. CGMP обработка, упаковка или хранение лекарств.
- 21 CFR Часть 211. CGMP готовой фармацевтической продукции.

Для того чтобы начать сертификацию, необходимо заполнить процесс подачи заявки. Заявление на сертификацию CGMP должно быть подано уполномоченным лицом компании. Обычно это руководитель производства, менеджер по обеспечению качества, менеджер по контролю качества или управляющий директор. [27] Этапы сертификаций, а также их описание можно рассмотреть в таблице 1.3.

Таблица 1.3. Этапы сертификации в США.

<i>Этапы сертификации</i>	<i>Описание</i>
Составление приложения	Это первый шаг к получению сертификата. В приложении описывают основную информацию о компании. FDA принимает приложение от компании и регистрирует её в базе данных.
Отправка и проверка заявки	Компания должна оставить заявку о проведении получения сертификата CGMP, после данная заявка будет рассмотрена, чтобы убедиться, что необходимые требования соответствия были выполнены.
Анализ документации	Документы компании проверяют на соответствие необходимых требований.
Ценовое предложение	Клиенту предоставляется стоимость сертификации.
Этап-1 Аудит	Система организации, а также документированные процедуры оцениваются на предмет соответствия. Проверяется система управления в компании; проводят корректирующее действие, если нашли несоответствие.
Этап-2 Аудит	Аудитор проверяет, что организация выполняет в соответствии с ее документацией надлежащие правила (на всех этапах производства, помещения и т.д.), если же выявляются несоответствия с правилами CGMP, то дается возможность исправить несоответствия.
Сертификат	Сертификационный орган выдает сертификат соответствия, который

	действителен в течение трех лет.
Надзорный аудит	Проводят уже после получения сертификата. Надзорный аудит проводят для обеспечения того, что компания соответствует требованиям системы CGMP. «Генеральный аудит» должен проводиться каждые шесть месяцев с выдачи сертификата.
Повторная сертификация	Процесс, который проводится автоматически в конце трехлетнего периода, с учётом всех нововведений в правила CGMP.

Сертификат выдается на имя зарегистрированной компании. В сертификате будет указано название и адрес производственной площадки компании, а также тип сертификата. [27]

В США также существуют организации, которые подготавливают фармкомпании к сертификации GMP, то есть проводят обучение персонала, устанавливают надлежащие правила помещений, производства, безопасности. Это такие организации как InstantGMP, BramCor, [28,29] соответственно их услуги будут дорого обходиться.

Также сама сертификация требует больших финансовых средств, поэтому некоторые фармкомпании, просто используют контрактные услуги больших компаний (Wellspring Manufacturing Solutions, SMP) которые уже имеют CGMP и могут предоставить производство высочайшего качества. Внешне сертификат CGMP в США выглядит как на рисунке 3.



Рисунок 3. Сертификат CGMP.

1.6.2. Финансовые затраты.

Существует ряд затрат, связанных с получением сертификата CGMP. Компания InstantGMP [28] сделала примерные расходы, на одно учреждение в таблице 1.4.

Таблица 1.4. Расходы на внедрение и поддержание CGMP.

Деятельность	Стоимость
Регистрационный взнос (фиксирован)	2.500\$
Ежегодный (фиксирован)	10.000\$
Аудит	В зависимости от штата, начиная от 1600\$ за 8-ми часовой рабочий день. Количество дней, необходимых для завершения аудита, будет зависеть от размера вашей компании (для

	небольшой и средней компании хватает 4-ёх дней, что равняется 6400\$)
Первоначальные затраты на внедрение правил, без закупа оборудования (при количестве сотрудников меньше двадцати)	Фирмы с менее чем 20-ью сотрудниками и годовым доходом менее 1 миллиона долларов, должны планировать ежегодно тратить около 46.000\$ на оформление новых соответствующих концепций GMP.
Ежегодное обслуживание и обновление (при количестве сотрудников меньше двадцати)	~93000\$
Первоначальные затраты на внедрение правил, без закупа оборудования (при количестве сотрудников от 20-ти до 500-та человек)	Предприятия с 20-500 сотрудниками и годовым доходом от 5 до 10 миллионов долларов должны планировать тратить около 20 000\$ на установку своих систем. Цена меньше так, как компания с таким количеством работников имеет большинство необходимых систем, в то время как небольшие фирмы будут начинать с нуля.
Ежегодное обслуживание и обновление (при количестве сотрудников от 20 до 500 человек)	~184000\$

Высокая стоимость соблюдения требований правил CGMP, обусловлена проблемами производства. На создание системы контроля качества требуется много времени и, как правило, большие затраты. Даже после того, как система была внедрена, необходимо следить за большим количеством документаций и проводятся длительные проверки и исправлений контроля качества. [27]

Журнал BioProcess International [30] посвященный расширению масштабов биотерапевтических средств и биодиагностики фарм-бизнеса, опубликовал расценку примерной стоимости внедрения CGMP в фармацевтическую компанию в США.

В пример, была придумана компания, которая является поставщиком местного морского коллагена. Его инновационная технология производит сверхчистые коллагены, в значительных поставках, из различных источников сырья. У компании есть производственное предприятие площадью 300 квадратных метров, которое, хотя и не одобрено CGMP, было спроектировано с учетом требований GMP. Около 80% поверхности отводится под производство, а 20% - под помещения, не учитывающие CGMP (например, складские помещения). Объект уже получил одобрение ISO 9001:2000. Прямые расходы оцениваются следующим образом:

1) строительство, монтажные работы- 665\$ США на квадратный метр (665*300=199.500\$ США);

2) оборудование и их установка - 3500\$ США на квадратный метр (1.050.000\$ США);

3) экспертиза 775\$ США на квадратный метр (232.500\$ США),

4) общая сумма- 4940\$ США на квадратный метр (1.482.000\$ США).

Здание представляло собой базовое многофункциональное сооружение, построенное местным агентством экономического развития. Чтобы соответствовать требованиям GMP, компания построила вторую оболочку внутри этого здания, а затем добавила свое собственное оборудование, которое включает в себя системы очистки воздуха и воды, оборудование для производства коллагена и систему охлаждения. Операционные расходы при численности персонала в семь человек были определены следующим образом:

- Директор по производству \$65 000-75 000
- Помощник директора \$35 000-45 000
- Четыре техника по производству по 30 000-40 000 долларов каждый
- Техник по контролю качества \$40 000–50 000
- Расходы на техническое обслуживание (уборка, ремонт, проверка) \$75 000–100 000
- Текущие расходы (отопление, электричество, налоги) \$24 000
- Итого 359.000-454.000 долларов.

Провинциальные и муниципальные нормы не были запретительными. Поскольку продукт, произведенный на объекте (коллаген), хорошо известен, требуемые разрешения были ограничены демонстрацией компетентного удаления отходов. На объекте не используются растворители или химические вещества, которые несут риск взрыва, что еще больше снижает соответствующие нормы и правила.

Итого для компании, сертификация CGMP, производственной площади размером 300 квадратных метров, произошла по стоимости в 1.882.000\$. Для этой компании наибольшие факторы затрат, связанные с сертификацией CGMP, были обнаружены в стоимости оборудования. Чтобы снизить затраты на валидацию и инспекцию, все приобретенное оборудование было сертифицировано CGMP и установлено его производителем в соответствии с руководством CGMP. Таким образом, белые комнаты (чистые комнаты), вытяжные резервуары, система вентиляции и очистки воды были куплены и установлены в соответствии с требованиями CGMP. [30]

2. Основные правила концепции GMP.

По приказу министра здравоохранения РК от 4 февраля 2021 года был утвержден стандарт надлежащей производственной практики (GMP) согласно приложению 3. В нём представлены три части и ряд приложений. [6]

В I часть входят принципы, применяемые при производстве лекарственных препаратов, то есть изложены основные концепции управления качеством фармацевтического производства, которые определяют цели управления качеством, а также пояснения, которые предоставляют производителям достаточно подробную информацию, чтобы понять основные вопросы, которые необходимо учитывать при реализации этого принципа.

Ко II части относятся принципы, применимые при производстве активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов. Вторая часть была разработана в соответствии с рекомендациями ICH, выпущенными ICH Q7A[12] в качестве активного фармацевтического ингредиента. Этот раздел касается медицинских препаратов и ветеринарных препаратов. Множество приложений дополняют I и II часть этого стандарта, которые предоставляют подробную информацию о конкретных действиях.

Часть III содержит разделы, в которых разъясняются требования уполномоченных органов, связанные со Стандартом надлежащего производства лекарственных средств. Целью третьей части является разъяснение нормативных требований, и ее следует рассматривать как источник информации в отношении наилучших современных методов. Подробная информация о применимости описана отдельно в каждом разделе.

В приказе описаны 14 глав, в которые входят инструкции, а также указания для правильного ведения надлежащей производственной практики. [7]

Основными компонентами GMP, которые охватывают все требования необходимых производственных правил, а также соответствуют руководящим принципам ВОЗ для производства ЛС можно рассмотреть на схеме 1. [15]



Схема 1. Компоненты GMP

2.1. Управление качеством (Quality Management).

Владелец разрешения на производство должен гарантировать, что ЛС подходят для предполагаемого использования, соответствуют требованиям разрешения на продажу и не подвергают пациентов риску из-за неадекватной безопасности, качества или эффективности. Достижение этой цели в области качества является обязанностью высшего руководства и требует участия и приверженности со стороны сотрудников многих различных отделов и на всех уровнях внутри компании, поставщиков компании и дистрибьюторов.

Принцип управления качеством гарантирует, что произведенная продукция пригодна для использования по назначению, соответствует требованиям и не подвергает потребителей риску из-за неадекватных мер безопасности, качества или эффективности. Весь персонал, участвующий в производстве, отвечает за качество продукции, поэтому необходима соответствующая документация, а также внедрение эффективного управления качеством, руководящим и соответствующим персоналом. [5]

Для достижения этой цели в области качества необходимо всесторонне и правильно внедрить обеспечение качества, надлежащую производственную практику, контроль качества и управление рисками для качества.

Основными элементами управления качеством являются:

- соответствующая инфраструктура или «система качества»;

- охватывающая организационная структура;
- процедуры;
- процессы и ресурсы;
- и систематические действия, необходимые для обеспечения адекватной уверенности в том, что продукт (или услуга) будет удовлетворять заданным требованиям к качеству. [6]

На схеме 2. изображена последовательность системы управления качеством.



Схема 2. Система управления качеством [5]

2.2. Управление рисками для качества (Quality Risk Management).

Управление рисками для качества — это оценка риска для качества препарата на всех этапах производственного цикла. Виды риска бывают: для персонала, для продуктов в результате перекрестного загрязнения, для пациента или общественности в результате неблагоприятных побочных эффектов лекарств или фальсифицированных лекарств, риск для компании в результате отзыва продукции и для внешней среды или атмосферы в результате загрязнения.

Именно управления рисками для качества изначально была идеей агентства «Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США» (FDA) в 2002 году. Именно с этого времени начались споры по осуществлению данных правил и в результате «Международной конференцией о гармонизации требований к качеству ЛС» (ICH) была принята новая концепция ICH Q9 [23]

При оценке риска оценивается вопрос о том, что может пойти не так, наряду с тяжестью последствий, вероятностью возникновения, обнаружения и как необходимо проводить устранения в случае отрицательных последствий.

Модель Планируй-Делай-Проверяй-Действуй «Plan-Do-Check-Act» (PDCA) показывает обзор процесса управления рисками для качества.

План: схема процесса управления рисками качества.

Делай:

- Выявление рисков, анализ и оценка с учетом значений.
- Определение необходимых дополнительных действий.
- Разработка схемы действий на риски (планов смягчения последствий) для снижения риска с баллами выше пороговых значений до приемлемого уровня.

Проверяй и действуй: мониторинг и контроль риска. [5] На схеме 3. изображена модель схемы управления рисками качества.

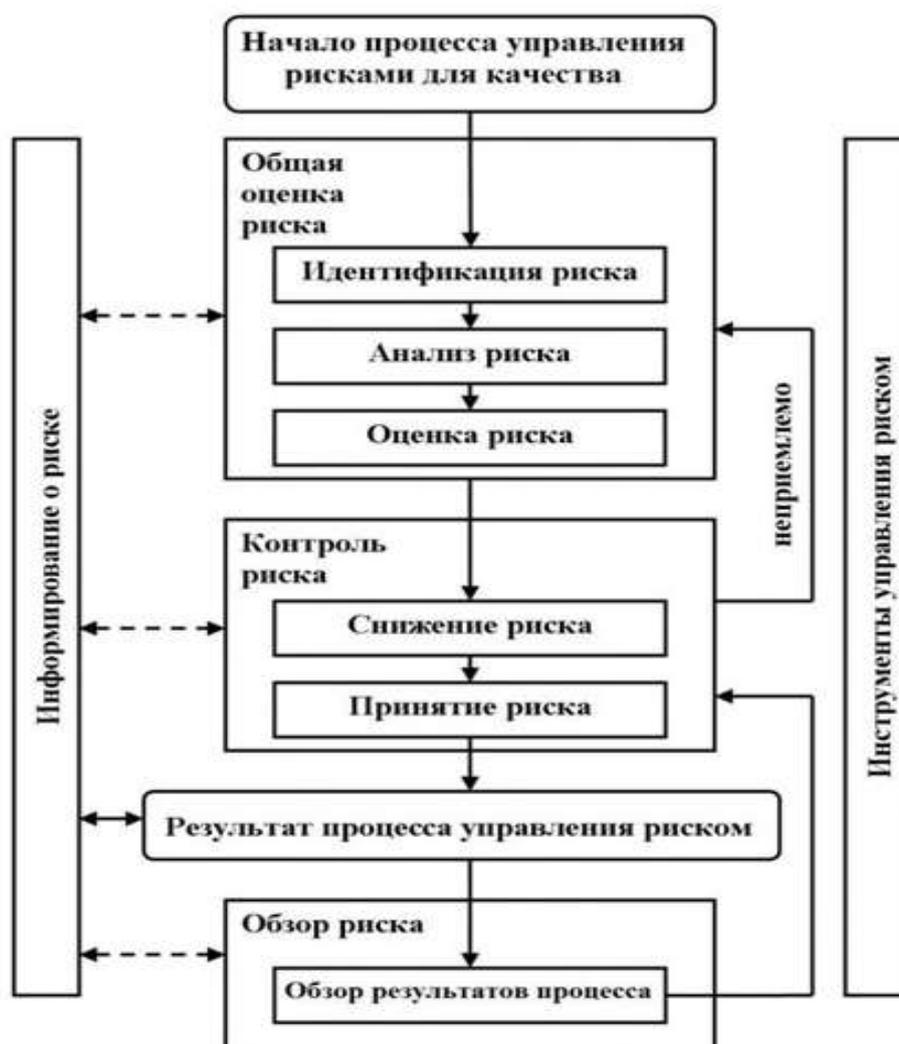


Схема 3. Модель управления рисками качества.

Оценка риска для качества должна основываться на научных знаниях и в конечном счете быть связана с защитой пациента. Как правило, потенциальные риски следует учитывать со следующим:

- материалы и ингредиенты;
- характеристика и состав продукта;
- процедуры обработки;

- микробные загрязнения;
- оборудование;
- упаковка;
- санитария и гигиена;
- ошибка персонала;
- коммунальные услуги;
- цепочка поставок. [5]

2.2.1. Эффективность оценки рисков.

Оценка рисков проводится запланировано для определенных систем качества. Системы качества включают CAPA (корректирующие и профилактические действия), отклонения, контроль изменений и развитие обучения. Лаборатория изучит результаты испытаний вне спецификации и согласится на периодическое повторное тестирование. Отделы качества будут следить за экологическим мониторингом, аудитом и выявлять дефекты качества.

Предприятие будет учитывать проектирование, квалификацию, валидацию процесса, калибровку или техническое обслуживание оборудования, используемого для производства лекарственного средства. [21]

2.2.2. Преимущества выполнения QRM.

В первую очередь, выполнение QRM поможет организациям соответствовать нормативным требованиям. Это также мера, которая подготавливает организацию к тому, чтобы минимизировать риск ошибок на производстве. Благодаря этому, организация может сэкономить затраты, которые бы использовались на устранение ошибок.

QRM также способствует повышению качества за счет улучшения эффективности и передачи необходимой информации, что имеет большой потенциал для сокращения объема работы, выполняемой для устранения последствий низкого качества (например, несоответствия, отклонения/расследования, CAPA, переделки, утилизация, жалобы и т.д.).

Это интерактивный и непрерывный процесс, в ходе которого предшествующие риски, ставшие проблемами, либо смягчаются, либо признаются и анализируются с учетом прогнозов на будущее. Обеспечивает механизм информирования о рисках (формализованный механизм/процесс) и подверженность управлению, а также основу для лучшего понимания процессов. QRM дает обоснование для того, чтобы не тратить время на мероприятия с низким уровнем риска, события процессов или системы, а сосредоточить ресурсы и время на действительно важных вещах. Эффективное управление рисками качества может способствовать принятию более эффективных и обоснованных решений, может обеспечить регулирующим органам большую уверенность в способности компании справиться с

потенциальными рисками и может благотворно повлиять на масштабы и уровень прямого надзора со стороны регулирующих органов. [21]

2.2.3. Идентификация риска.

Ниже предлагаются некоторые подходы, которые можно использовать для начала или продолжения процесса выявления риска:

- Архивные записи, извлеченные после обзоров продукции;
- Диаграммы сравнений;
- Диаграммы причин и следствий;
- SWOT-анализ;
- Анализ видов и последствий отказов (FMEA).
- Мониторинг и контроль рисков. [21]

При проведении мониторинга и контроля риска ошибок, разрабатывается план действий на случай непредвиденных обстоятельств и запасной вариант решения проблемы. Персонал должен убедиться, что контроль управления не создают дополнительного риска, и будущие результаты должны быть оценены и прослежены, чтобы определить, как может быть улучшен процесс устранения риска. Затем пересматриваются показатели, которые дают представление о производительности, тенденциях и потенциальном риске.

Даже если проводят тщательный контроль всех этапов производства, риск неизбежен из-за большого количества движущихся частей в объекте или лаборатории. Программа управления рисками качества (QRM) может помочь минимизировать риск и поддерживать приемлемый уровень риска. Обзор, выявление, мониторинг и разработка мер реагирования на риски или угрозы являются важными шагами на пути к внедрению QRM. [5]

2.3. Гарантия качества (Quality Assurance).

Система, которая направлена на обеспечение того, чтобы производимые продукты были спроектированы и разработаны таким образом, чтобы соответствовать требованиям надлежащей производственной практики. Гарантия качества охватывает все вопросы, которые индивидуально или в совокупности влияют на качество продукта. [1 -349с]

Система обеспечения качества, для производства фармацевтических продуктов, должна гарантировать, что:

- фармацевтические продукты проектируются и разрабатываются таким образом, чтобы учитывать требования GMP и других связанных кодексов, таких как нормы надлежащей лабораторной практики (GLP) и надлежащая клиническая практика (GCP);
- операции по производству и контролю четко определены в письменной форме и приняты требования GMP;
- управленческие обязанности четко определены в должностных инструкциях;

- приняты меры для производства, поставки и использования качественных исходных и упаковочных материалов;
- выполнены все необходимые проверки исходных материалов, промежуточных и сыпучих продуктов, а также другие производственные проверки, калибровки и валидации;
- готовый продукт надлежаще обрабатывается и проверяется в соответствии с установленными процедурами;
- фармацевтические продукты не продаются или не поставляются до тех пор, пока уполномоченные лица не подтвердят, что каждая производственная партия произведена и контролируется в соответствии с требованиями регистрационного удостоверения и любыми другими нормативными актами, относящимися к производству, контролю и выпуску фармацевтических продуктов;
- фармацевтические продукты хранятся, распространяются и впоследствии обрабатываются производителем таким образом, чтобы качество сохранялось на протяжении всего срока их хранения;
- проводится процедура самопроверки и / или аудита качества, которая регулярно оценивает эффективность и применимость системы обеспечения качества;
- все отклонения сообщаются, исследуются и регистрируются;
- следует проводить регулярные оценки качества фармацевтических продуктов с целью проверки согласованности процесса и обеспечения его постоянного улучшения. [5]

2.4. Надлежащая практика для ЛС.

Надлежащая производственная практика для продукции - как часть обеспечения качества, связана с производством и контролем качества.

Надлежащая практика направлена на снижение рисков, присущих производственному процессу. GMP - гарантирует, что продукты постоянно производятся и контролируются в соответствии со стандартами качества, соответствующими их предполагаемому использованию и в соответствии с требованиями регистрационных удостоверений или спецификацией продукта. GMP направлен в первую очередь на снижение рисков, присущих любому фармацевтическому производству. Такие риски по существу бывают двух типов: перекрестное загрязнение (в частности, случайное загрязнение) и смешение (путаница), вызванное, например, неправильными этикетками, наклеенными на контейнеры. [1]

Основные требования в соответствии с Надлежащей производственной практикой ВОЗ для фармацевтических препаратов гласят следующее:

- все производственные процессы четко определены, систематически анализируются с учетом накопленного опыта и демонстрируют способность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества и соответствовать их спецификациям и / или разрешению на продажу;

- предоставляются все необходимые условия для GMP, включая:
- I. квалифицированный и обученный персонал;
 - II. подходящее помещения и пространство;
 - III. подходящее оборудование и услуги;
 - IV. качественные материалы, тара и этикетки;
 - V. утвержденные процедуры и инструкции;
- инструкции и процедуры написаны в учебной форме на ясном и недвусмысленном языке, особенно применительно к предоставляемым средствам;
- операторы обучены правильному выполнению процедур;
- записи ведутся вручную и / или с помощью записывающих приборов во время производства (видеозапись), которые демонстрируют, что все шаги, требуемые определенные процедуры и инструкции, были фактически выполнены, а количество и качество продукта соответствовали ожидаемым. Любые существенные отклонения полностью фиксируются и исследуются;
- записи о производстве, включая распределение, которые позволяют проследить полную историю партии, сохраняются в понятной и доступной форме;
- доступна система для отзыва любой партии продукта из продажи или поставки;
- жалобы на продаваемые продукты изучаются, причины дефектов качества исследуются, и в отношении дефектных продуктов принимаются соответствующие меры для предотвращения повторного возникновения. [15]

2.5. Контроль качества (Quality control).

Является частью «Надлежащей производственной практики», включающая отбор проб, проведение необходимых испытаний и тестов, разрешение на выпуск и документирование, которое гарантирует, что были учтены все процедуры, записи и испытания, для того чтобы окончательный продукт был одобрен или не допущен для использования. [3]

Контроль качества не ограничивается только лабораторными операциями, контроль проводят на всех этапах и во всех процессах, касающихся производства продукции, для обеспечения лучшего качества препаратов. Группа контроля качества выполняет тестирование сырья, а также готовой продукции. Они проводят анализ партий химикатов или медицинских устройств, тестируют образцы и собирают данные о производительности. С помощью контроля проверяют организацию, документацию и процедуры выпуска, чтобы гарантировать, что продукты проходят необходимые тесты перед выпуском в продажу или поставку. [1]

Для контроля качества необходимо:

- доступные надлежащие помещения;
- персонал должен быть соответственно обучен;
- утвержденная процедура для отбора проб;

- проверка упаковочных материалов, сырья, готовых продуктов;
- мониторинг условий окружающей среды для целей GMP;
- отбор проб исходных, упаковочных материалов,
- отбор проб промежуточных, сыпучих продуктов;
- записи демонстрирующие, что все необходимые процедуры были выполнены, вплоть до полного исследования и регистрации;
- готовая продукция должна содержать сырьё соответствующие качественному и количественному составу продуктов, описанному в регистрационном свидетельстве;
- ингредиенты должны быть стерильны, находиться в отдельных друг от друга тарах и правильно маркированы. Также необходимо вести записи о результатах проверки и тестирования материалов на соответствие качества;
- в оценку продукции входит обзор надлежащей производственной документации, также отклонения от установленных процедур. [5]

Необходимое количество исходных материалов и продуктов должно быть сохранено, чтобы в будущем позволить исследовать продукт, если это необходимо, он должен храниться в конечной упаковке. Все эти операции должны выполняться в соответствии с письменными процедурами и регистрироваться. Персонал по контролю качества должен иметь доступ к производственным площадкам для отбора проб и исследования, если это необходимо.

2.6. Санитария и гигиена.

Санитария и гигиена жизненно важны во всех аспектах производственного процесса. Оба аспекта распространяется на всё, что может вызвать загрязнение, например, персонал, помещения, оборудование, контейнеры и производственные материалы.

Высокий уровень санитарии и гигиены должен соблюдаться во всех аспектах производства лекарственных средств. Сфера санитарии и гигиены охватывает персонал, помещения, оборудование и аппаратуру, производственные материалы и контейнеры, продукты для очистки и дезинфекции и все, что может стать источником загрязнения продукта. Возможные источники загрязнения должны быть устранены с помощью комплексной программы санитарии и гигиены. [1 -314с.]

Помещения, используемые для производства, обработки, упаковки или содержания лекарственного препарата, должны поддерживаться в чистом и санитарном состоянии. Любое такое здание не должно быть заражено грызунами, птицами, насекомыми и другими вредителями (кроме лабораторных животных). Должны быть письменные процедуры, в которых возлагается ответственность за санитарию и подробно описываются графики уборки, методы, оборудование и материалы, которые будут использоваться при уборке зданий и сооружений; такие письменные процедуры должны соблюдаться. Записи следует вести. [13]

Зоны, поверхности и оборудование, на которых производятся продукты, должны содержаться в чистоте, грязь и микробы, которые могут скапливаться на ней, не должны попадать внутрь или на продукты. В качестве дезинфицирующих средств используется широкий спектр веществ. Они могут быть отдельными веществами, такими как спирты, фенолы или смесями чистящих средств.

Дезинфицирующие агенты различаются по диапазону действия и концентрациям, при которых они эффективны. У всех есть свои особые преимущества и недостатки. Дезинфицирующие средства всегда следует использовать в соответствии с инструкциями и в правильном разбавлении (инструкции, приведенные в литературе поставщика или в процедурах компании). Поскольку некоторые микроорганизмы могут быстро расти в разбавленных дезинфицирующих средствах. Разведенные дезинфицирующие средства не следует хранить, если они не стерилизованы.

2.6.1. Гигиена персонала.

Весь персонал до и во время приема на работу, должен проходить медицинский осмотр. Персонал, проводящий визуальный осмотр, также должен проходить периодическую проверку зрения. Для всех рабочих необходимо проводить обучение по правилам личной гигиены. Если у работника было выявлено заболевание или какое-либо поражение кожи, которые могут отрицательно повлиять на качество продукции, его рабочий процесс не должен быть разрешен с исходными материалами, упаковочными материалами, материалами в процессе производства или лекарственными препаратами до тех пор, пока состояние организма нормализуется. Следует избегать прямого контакта рук оператора с исходными материалами, первичными упаковочными материалами и промежуточными или сыпучими продуктами.

Чтобы гарантировать защиту продукта от загрязнения, персонал должен носить чистую одежду, которая соответствует всем нормам, включая соответствующее покрытие волос. Чтобы снизить риск заражения при контакте рук, всем операторам следует проинструктировать следующее:

- не прикасайтесь к материалам, которые могут соприкоснуться с продуктом, незащищенными руками;
- руки необходимо держать в чистоте с короткими чистыми ногтями. На руках не должно быть никаких повреждений, ран, порезов, фурункулов или других источников инфекции;
- запрещается носить на работе наручные часы, кольца или другие украшения;
- руки следует мыть каждый раз перед рабочим процессом;
- следует надевать защитные перчатки при работе с открытыми продуктами и при обращении с предметами, которые непосредственно контактируют с продуктом. [5]

Курение, прием пищи, питье, жевание и хранение растений, продуктов питания, напитков, курительных материалов и личных лекарств не разрешается

в производственных, лабораторных и складских помещениях. Процедуры личной гигиены, включая использование защитной одежды, должны применяться ко всем лицам, входящим в производственные помещения, независимо от того, являются ли они временными или штатными сотрудниками, или лицами, не являющимися сотрудниками, например, сотрудников подрядных организаций, посетителей, руководителей высшего звена и инспекторов. [14]

2.7. Валидация технологического процесса.

Валидация - определяется как задокументированное свидетельство, которое обозначает что запланированный производственный процесс будет последовательно работать в соответствии с заданными показателями качества.

Валидация проводится для аналитических тестов, оборудования, производственных систем, таких как воздух, вода, пар, а также для производственных процессов, очистки, стерилизации, лиофилизации и так далее. Необходимо продемонстрировать, что каждый этап процесса производства лекарственного препарата работает по назначению. После проверки системы или процесса они останутся под контролем при условии, что не будут внесены изменения. В случае внесения изменений или возникновения проблем, замены или перемещения оборудования выполняется повторная валидация. [4]

Согласно ВОЗ валидация должна устанавливать и предоставлять документацию, подтверждающую, что:

- помещения, вспомогательные коммуникации, оборудование и процессы были спроектированы в соответствии с требованиями GMP;
- помещения, вспомогательные коммуникации и оборудование построены и смонтированы с соблюдением проектных требований;
- помещения, вспомогательные коммуникации и оборудование работают в соответствии со своими проектными спецификациями;
- конкретный процесс будет постоянно производить продукт, соответствующий его заранее определенным спецификациям и атрибутам качества; [8]

Достоверность систем, оборудования, испытаний, процессов может быть установлена путем перспективных, параллельных или ретроспективных исследований.

1. Перспективная проверка - это данные, собранные на основе заранее запланированного протокола. Выполняется на этапах разработки и является результатом анализа рисков производственного процесса.
2. Параллельная проверка - это форма валидации, которую проводят во время производства.
3. Ретроспективная проверка – проводят на основе уже полученных данных и ранее произведенных партий.
4. Повторная валидация - необходимо для гарантии того, что изменения в технологической среде, внесенные намеренно или непреднамеренно, не

повлияют отрицательно на характеристики процесса и не повлияют на качество. [10]

Валидация процесса - это установление и выполнение действий, необходимых для получения документированной гарантии того, что производственный процесс или его часть - во время повседневного рабочего дня является правильным и соблюдает установленные показатели качества к продукции.

В процесс валидации входят следующие этапы:

1. Генеральный план проверки - документ, который описывает, кто и когда будет проводить проверку;
2. Протокол валидации;
3. Проведение валидации;
4. Отчет о валидации;
5. Подготовка СОП. [9]

Валидация придает большое значение - обеспечению качества и снижению затрат. В результате валидации получается продукт, пригодный для использования по назначению. Уменьшается риск производственных ошибок, дефектов, контаминаций. Валидация - ключевой элемент в оценке качества продукта. Таким образом, валидация является важным инструментом GMP. [9]

2.8. Жалобы.

Обработка жалоб также является частью GMP, поэтому все компании-производители должны иметь хорошо разработанную систему жалоб. Важной особенностью любой системы обеспечения качества является план работы с жалобами или сообщениями о неисправных продуктах, если они действительно возникают.

Жалобы, полученные от потребителей, служат основным средством получения обратной связи о качестве продукта после распространения. Следовательно, необходимо, чтобы каждая жалоба или запрос оценивались компетентным и ответственным персоналом. Записи о производстве, упаковке и распределении лекарственного средства, а также сохраненные образцы, служат основой для оценки обоснованности и серьезности предполагаемых отклонений, которые послужили основанием для подачи жалобы. [5]

Оценка жалоб является ценной информацией для производственного процесса. Если поступила жалоба на какой-либо препарат, то следует:

- 1) срочно подтвердить, что потребители потенциально подвержены риску, и предпринять какие-либо соответствующие действия в этом направлении;
- 2) провести анализ продукта и его производственного процесса, чтобы установить, требуются ли модификация производства для устранения ошибочной продукции;

3) необходимо быстро реагировать на запросы клиента, тем самым пытаясь сохранить доверие к продукту и компании. [6]

Производители должны иметь письменную процедуру отзыва продукции с назначенными лицами, ответственными за ее выполнение, по мере необходимости, в пределах или вне обычных рабочих часов. Отчёт о жалобах и дефектах продукции, записываются в предназначенном бланке СОП.

Копии этой формы должны быть предоставлены всем сотрудникам организации, которые участвовали в производстве продукции. Рабочие должны быть обучены в использовании данного отчёта и относиться серьёзно ко всем подобным отчетам. При рассмотрении жалоб возможно произвести отзыв (или замораживание) продукции. [5]

2.9. Самоинспекция (Mock inspection) и аудит качества.

Функцию надзора, выдача лицензии, а также их возврат, проводят государственным органом – инспекцией. Для предотвращения отзыва лицензии на продукцию, необходимо проводить самоинспекцию.

«Mock inspection» - имитация инспекции. Проводят негосударственной организацией. Проводят в качестве формы подготовки к государственной инспекции.

Цель самоинспекции - оценить соответствие производителя требованиям GMP во всех аспектах производства и контроля качества. Программа проверки должна быть разработана таким образом, чтобы выявлять любые недостатки в реализации GMP и рекомендовать необходимые корректирующие действия.

Самоинспекцию следует проводить в плановом порядке, кроме того и в особых случаях, например, в случае отзыва или отказа продукции или, когда объявляется контроль органами здравоохранения. Команда, проводящая самоинспекции, должна состоять из персонала, которая достаточно компетентна в оценке внедрения GMP. Руководство назначает группу, состоящую из экспертов в своих областях. [5]

Частота проведения проверки может зависеть от требований компании, но желательно не реже одного раза в год. Отчет должен быть составлен по завершении самопроверки.

Отчет должен включать:

- результаты самопроверки;
- оценка и выводы;
- рекомендуемые корректирующие действия.

Все рекомендации по корректирующим действиям должны быть выполнены. Процедура самоинспекции должна быть задокументирована. Возможно, будет полезно дополнить самоконтроль аудитом качества.

Аудиты качества проводятся для оценки систем качества, внедренных производственной компанией. Контрольные списки аудита GMP могут помочь компаниям соблюдать руководящие принципы GMP, установленные регулирующими органами. Выполняя визуальные обходы объекта и производства, вы можете выявить несоответствующие процессы и

предпринять немедленные действия для выявления областей, нуждающихся в улучшении. Проводится любым юридическим или физическим лицом, заявившем о своей способности, на добровольной основе. [13]

Аудит качества состоит из проверки и оценки всей или части системы качества с конкретной целью ее улучшения. Аудит качества обычно проводится внешними или независимыми специалистами, или группой, назначенной для этой цели.

2.10. Обучение персонала.

Создание и поддержание удовлетворительной системы обеспечения качества, а также правильного производства и контроля фармацевтических продуктов и активных ингредиентов зависит от всего рабочего коллектива. По этой причине должен быть достаточный квалифицированный персонал для выполнения всех задач, за которые несет ответственность производитель. Индивидуальные обязанности должны быть четко определены и записаны в виде письменных должностных инструкций. Персонал должен знать принципы GMP, которые влияют на него, и получать начальное и непрерывное обучение, включая инструкции по гигиене, соответствующие их потребностям. Чтобы эффективно отслеживать и контролировать практически все документы / действия GMP на предприятии, специалист по качеству должен иметь очень высокий уровень знаний, навыков и опыта.

Поскольку на качество продукта прямо влияют действия, предпринимаемые персоналом, то должна быть уверенность в том, что рабочие должным образом обучены. Эта уверенность основана на наличии надежной, совместимой и устойчивой системы обучения, способной производить квалифицированные лица. [1 -319 с.]

Элементы, которые необходимы в обучении персонала это:

- точное описание обязанностей;
- особые требования к обучению для каждой вакансии;
- план обучения;
- учебные материалы, применимые к каждому виду обучения;
- квалифицированные тренеры для проведения обучения;
- оценки для измерения эффективности обучения;
- система ведения документации и записей для хранения и поиска учебных записей и материалов. [5]

Рабочие должны быть достаточно высокой квалификации и иметь такие основные рабочие функции, как ответственность, надлежащая компетенция и необходимые предварительные условия (например, должен быть выпускником ВУЗа, должен иметь пятилетний опыт работы и т. Д.). Менеджер в свою очередь определит соответствующую квалификацию для каждого персонала, чтобы гарантировать, что людям назначены соответствующие обязанности.

В учебный план входят различные уровни подготовки. Их можно разделить на три уровня.

Первый уровень - это обзор или вводное обучение, проводимое отделом кадров или корпоративной учебной группой в рамках нового найма.

Второй уровень происходит в производственной зоне.

Третий уровень, наиболее специфичный для сотрудника - это индивидуальное обучение. Обучение проводится годовое или полугодовое, с точным описанием времени занятий, а также написаны полные программы обучения, которые необходимы для определенных функциональных областей на объекте. [1 -320с.]

Обучение GMP должно проводиться квалифицированным персоналом, компания должна иметь процедуру для подготовки инструкторов. Минимальные требования к обучающим могут включать в себя формальное образование (например, курс подготовки инструкторов) или опыт проведения тренингов, знание по необходимому предмету (по которому проводится обучение), понимание GMP, а именно связь преподаваемого предмета с надлежащей практикой. Если они являются инструкторами на рабочем месте, они должны быть в состоянии продемонстрировать навыки, а также четко объяснить, как их выполнять. [1 -327с.]

2.11. Помещения.

Помещения должны быть спроектированы, построены, адаптированы и расположены в соответствии с выполняемыми операциями. Планировка и дизайн помещений должны быть направлены на:

- минимизацию риска ошибок,
- на обеспечение эффективной очистки и обслуживания помещения,
- отсутствие перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи, а также любого неблагоприятного воздействия на качество продукции.

Для этажей пищевого и фармацевтического производства может быть зонирование: зоны низкого, среднего и высокого риска. Каждая зона имеет свой собственный набор стандартов, все для того, чтобы избежать риска загрязнения.

Хотя наиболее важным фактором в обеспечении качества лекарственных средств является качество людей, которые их производят, помещения, в которых они производятся, также будут иметь важное значение для качества этих продуктов. Перед выбором места для строительства фармацевтических помещений или переделки существующих объектов следует принять соответствующие меры, чтобы гарантировать, что окружающая территория находится в санитарных условиях.

В помещении необходимо проводить регулярный контроль. По схеме 4. можно увидеть какой необходимо проводить контроль для надлежащего производственного помещения. [5]

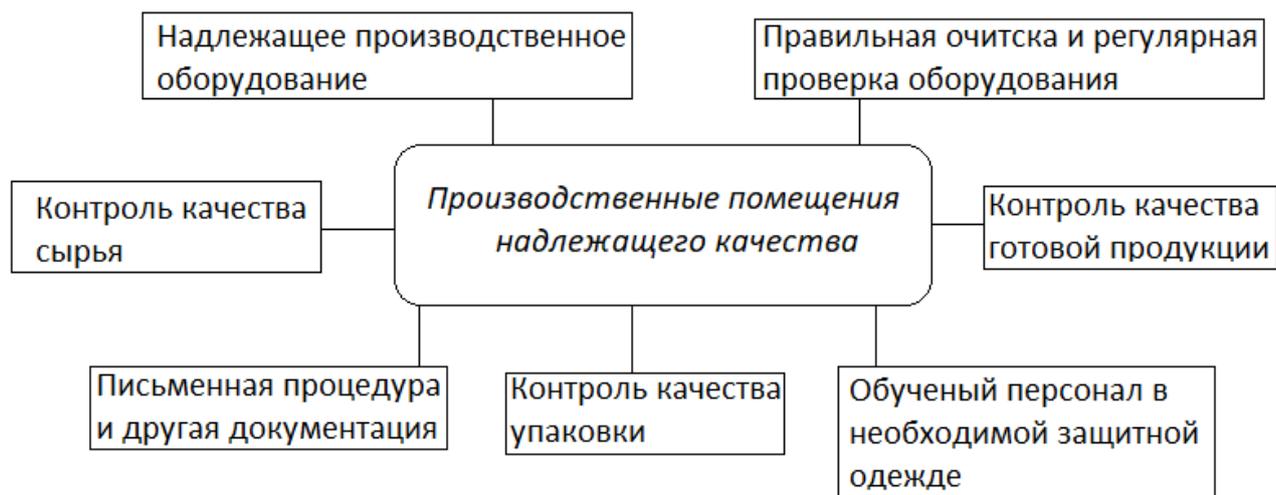


Схема 4. Контроль надлежащего производственного помещения.

2.11.1. Планировка.

Планировка помещений должна сводить к минимуму возможность перепутывания, столкновения и загрязнения объекта. Должно быть предусмотрено достаточное пространство для разделения оборудования. Необходимо равномерное пространственное разделение упаковочных линий, чтобы компоненты упаковок, сыпучих продуктов и готовой продукции не могли смешиваться, а также образование пыли или просыпание какого-либо сырья не могло привести к загрязнению соседнего оборудования. Для решения этой проблемы, обычно оборудуют какой-либо физический барьер между упаковочными линиями. [3]

Для лучшего производственного процесса, в помещении должны учитывать эффективные схемы потоков материалов, персонала и оборудования. Самая эффективная и соответствующая схема потока - это та, которая обеспечивает однонаправленный поток. [1]

2.11.2. Стены.

Стены в производственных, упаковочных помещениях и коридорах должны быть отделаны штукатуркой на высококачественных бетонных блоках или гипсокартоне. Отделка должна быть гладкой, обычно эмалевой или эпоксидной краской. Они должны быть моющимися и устойчивыми к многократному нанесению чистящих и дезинфицирующих средств. Внутри не должно быть углублений, которые невозможно очистить, и минимум выступающих выступов, полок, приспособлений и фурнитуры. [5]

Двери и оконные рамы должны иметь гладкую, твердую, непроницаемую поверхность и плотно закрываться. Также двери, кроме аварийных выходов, не должны открываться напрямую из производственных помещений во внешнюю среду. Любые двери аварийных выходов следует держать закрытыми и

опломбированными, а их конструкция должна позволять открывать их только в случае крайней необходимости. Несмотря на преимущества экономии места, следует избегать раздвижных дверей из-за сложности содержания раздвижных механизмов в чистом состоянии. [3]

2.11.3. Полы.

Напольное покрытие следует выбирать по долговечности, а также по чистоте и устойчивости к химическим веществам, с которыми оно может вступить в контакт. Если используется плитка, необходимо позаботиться о том, чтобы расстояние между ними было хорошо уплотнено, в противном случае это может стать местом скопления грязи и микроорганизмов. Сварная виниловая пленка обеспечивает ровную и легко очищаемую поверхность. Эпоксидный пол обеспечивает прочную и легко очищаемую поверхность. Дренажные каналы или дренажные желоба, для предотвращения оттока они должны легко очищаться. Если были установлены дренажные каналы или дренажные желоба, то для предотвращения их загрязнения или оттока воды, они должны легко очищаться.[3]

2.11.4. Потолки.

Подвесные потолки могут быть предусмотрены в офисных помещениях, лабораториях, туалетах и кафетериях. Обычно они состоят из накладываемых акустических панелей из нехрупкого, не асбестового и негорючего материала. Производственные участки требуют гладкой отделки, часто из бесшовного гипса или обычного гипсокартона. Все потолочные осветительные приборы, воздуховыпускные отверстия и возвратные каналы, должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечить простоту очистки и минимизировать возможность накопления пыли. [3]

2.11.5. Необходимые ресурсы.

В проекте здания должны быть предусмотрены вода, пар, стоковые каналы, основное и резервное электричество, газ, сжатый воздух чтобы производственный процесс происходил со всеми необходимыми условиями без остановки работы. [11]

Как правило, электроснабжение осуществляется скрытой проводкой с пятью проводами (три фазных провода, один нейтральный провод и один провод заземления) для трехфазных соединений и тремя проводами (один фазный провод, один нейтральный провод и один провод заземления) для однофазных соединений с использованием проводов подходящего размера. Проводники трехфазной системы обычно идентифицируются цветовым кодом, чтобы обеспечить сбалансированную нагрузку и обеспечить правильное вращение фазы для асинхронных двигателей.

Различные газы могут использоваться для различных целей, например, инертные газы, используются в качестве вытеснителя воздуха в свободном пространстве ампулы, в качестве стерилизаторов (например, окись этилена), в качестве источника пламени при герметизации стеклянных ампул. Любой газ, который может вступать в контакт с продуктом (или контактными поверхностями продукта) или который используется при производстве продукта, должен обрабатываться так, как если бы он был сырьем, и поэтому должен подвергаться стандартным процедурам контроля качества для обеспечения его соответствия заранее установленным стандартам качества.

Вода является наиболее широко используемым веществом в производстве, переработке и рецептуре фармацевтических продуктов. Он обладает уникальными химическими свойствами благодаря своей полярности и водородным связям. Это означает, что он способен растворять, поглощать, адсорбировать или суспензировать множество различных соединений. В зависимости от способа введения фармацевтических препаратов требуются различные сорта воды. Контроль качества воды на протяжении всего процесса производства, хранения и распределения, включая микробиологическое и химическое качество, является серьезной проблемой. В отличие от других продуктов и технологических ингредиентов, вода обычно берется из системы по требованию и не подлежит тестированию и выпуску партиями или партиями перед использованием. [12]

2.11.6. Температура.

Температуру и влажность необходимо контролировать таким образом, чтобы обеспечить удобство и для рабочих и соблюсти необходимую температуру для сырья. Условия температуры 20 ° C (18 ° C - 21 ° C) и относительной влажности 45% (40% -50%) считаются подходящими. Независимо от требований к одежде, необходимо тщательно выбирать диапазон относительной влажности. Постоянная относительная влажность ниже 15% может вызвать разряд статического электричества и проблемы со здоровьем, а уровень выше 60% может образовать источник микробного роста и коррозии. [11]

2.11.7. Оборудование.

Технологическое оборудование должно быть способно производить продукты, материалы и промежуточные продукты, которые предназначены и соответствуют требуемым или заданным качественным характеристикам. Кроме того, оборудование должно быть спроектировано и построено таким образом, чтобы его можно было (и относительно легко) тщательно очистить. Поверхности, контактирующие с продуктами, должны иметь гладкую, полированную отделку, без углублений, щелей, сложных углов, неровных швов, тупиков, выступов или грубых сварных швов, которые могут содержать загрязнения или затруднять очистку. Оборудование также должно выдерживать

многократную тщательную очистку. Следы прежнего продукта на уровнях, которые могли бы быть приемлемы в других отраслях промышленности, совершенно неприемлемы при производстве лекарств. [13]

2.12. Документация.

Грамотно составленная документация является неотъемлемой частью системы контроля качества и, как таковая, должна существовать для всех аспектов GMP. Целями документации является:

- определение спецификаций и процедур для всех материалов и методов производства и контроля;
- обеспечении того, чтобы весь персонал, связанный с производством, знал, что делать и когда это делать;
- обеспечении того, чтобы уполномоченные лица располагали всей информацией, необходимой для принятия решения о выпуске партии лекарственного средства для продажи;
- обеспечение наличия документированных доказательств и аудиторского следа, которые в необходимых случаях позволят провести расследование.

Документация обеспечивает наличие данных, необходимых для валидации, анализа и статистического анализа. Оформление и использование документов зависят от производителя. Документация может существовать в различных формах, включая бумажные, электронные или в виде фотографий. Основной целью используемой системы документации должно быть установление, контроль, мониторинг и учет всех видов деятельности, которые прямо или косвенно влияют на все аспекты качества лекарственных средств.[6]

Общие требования к документации:

- документы необходимо тщательно разрабатывать, проверять и оформлять;
- должны быть четкими и разборчивыми;
- должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующим уполномоченным персоналом;
- документы необходимо регулярно проверять и обновлять;
- любые исправления, внесенные в документ или запись, должны быть подписаны и датированы. Причина исправления также должна быть записана (при необходимости);
- записывается каждое действие, предпринимаемое для отслеживаемых действий, таких как производство и контроль продукции. [13]

2.13. Заключение по литературному обзору.

На сегодняшний день многие страны, включая Казахстан, законодательно установили, что производители фармацевтики и медицинского оборудования должны соблюдать процедуры GMP. Регулируемые процедуры ориентированы на безопасность, качество, эффективность и надежность продукции. Каждая страна создает свои собственные правила GMP, соответствующие их

собственному законодательству. Это необходимо для поддержания имиджа предприятия, а также для международной фармацевтической торговли.

Концепция GMP имеет принципиально новый метод к обеспечению качества ЛС. Заключается он в процессе перехода от контроля качества готовой продукции к обеспечению во время процесса производства. Основными объектами при этом является сам производственный процесс и различные прилегающие к нему факторы (помещение, оборудование, персонал и т.д.). Следовательно, соблюдение принципов, требований и правил GMP фармацевтических компаний гарантирует выпуск эффективных и безопасных лекарств надлежащего качества.

3. Экспериментальная часть.

3.1. Сравнение и различия ведения правил GMP и CGMP в Республике Казахстан и США.

Основные различия правил GMP и CGMP в Казахстане и США, написаны в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Различия особенностей надлежащих производственных правил.

Особенности надлежащих правил	GMP	CGMP
Надлежащий Государственный орган	В Казахстане сертификацию проводит Комитет фармации МЗ РК, в количестве 183-ёх дней, при выявлении каких – либо ошибок на производстве добавляют ещё 30 дней, на их исправление.	В США сертификацию проводит агентство МЗ и социальных служб FDA, в количестве 200-т дней, при выявлении каких – либо ошибок на производстве добавляют ещё 30 дней, на их исправление.
Аудит	В Казахстане немногие могут провести аудит, фармацевтические компании в большей степени приглашают специалистов с других стран.	В США большое количество компаний занимающимся аудитом, помимо этого такие компании, к примеру, OnlineGMPTraining, сами обучают специалистов для проведения аудита, поэтому им нет необходимости приглашать кого-то с других стран.
Оборудование	В Казахстане по указу «Об надлежащей производственной практики» в правилах «GMP Глава 4. Помещение и оборудование. Параграф 7. Оборудование написано, что «Оборудование должно быть легко очищаемое, с установкой без какого-либо возникновения риска, контактирующие части оборудования не должны воспроизводить реакции с продукцией, оборудование должно поддерживать	В связи с тем, что США соблюдает правила CGMP, по своду «Федеральных правил» П. 211.65 Конструкция оборудования. «Автоматическое, механическое или электронное оборудование, включая новые программные обеспечения или обновленные системы в соответствии с производством, которые будут выполнять функцию удовлетворительно»

	необходимую систему, подтвержденной правилами GMP»	
Стоимость	Экономически выгодная реализация. Она включает в себя основные руководящие принципы, к которым должна придерживаться компания. В целом, по статье «Организационно –правовые основы внедрения надлежащей производственной практики в Республике Казахстан» опубликованном в вестнике КазНМУ [17], на один производственный цех уходит ~1.000.000 \$ США.	Внедрение обходится дороже, связано это с приобретением новых и инновационных технологий, которые могут быть дорогостоящими. Здесь цена зависит от штата, но в среднем, по журналу BioProcess International [30], стоимость на производственный цех с новейшим оборудованием будет стоить ~1.500.000 \$ США.
Используют	Применяется в меньшем количестве стран, по сравнению с GMP.	Больше 100-а стран используют правила GMP в производстве.
Гарантия качества	Более надежное обеспечения качества по сравнению с GMP, благодаря дополнительному использованию новых технологий, а также обновлению правил, связанных с производством.	Более низкий уровень обеспечения качества из-за отсутствия автоматизации и использования технологий в процессах, используемых системах.
Получение	Требования менее приемлемы, чем GMP.	Приобрести руководящие принципы и требования GMP намного проще, поскольку они носят более общий характер.
Обновление правил	В Казахстане все производственные площадки вскоре должны будут обновлять GMP по правилам ЕАЭС, так как все производственные фармацевтические компании с 2022 года, по результатам надлежащей инспекции, и в соответствии с надлежащей производственной практикой ЕАЭС будут работать по новым правилам Союза. Это	FDA при последующих публикациях «Руководства по текущей надлежащей производственной практике» обновляет предыдущие правила для различных отраслей, опираясь на ошибки производства и жалобы потребителей. Также FDA стараются отвечать на распространенные вопросы производителей, чтобы прояснить о последних

	<p>относится к государствам Беларусь, Россия, Казахстан, Армения. Такие изменения позволяют фармацевтическим компаниям альянса, работающим в неполном производственном цикле, ввозить лекарства на территорию ЕАЭС для последующей упаковки.</p>	<p>рекомендациях. [26]</p>
<p>Контрактное производство</p>	<p>Малое количество контрактного производства. Фармацевтическая компания для производства и реализации ЛС, должна получить необходимые лицензии и сертификаты, производить сам препарат и реализовывать их, то есть выполнять все функции фармацевтического предприятия, не смотря на масштабы самой компании. Но это было до недавнего времени, теперь в Казахстане практикуется контрактное производство. Это облегчает фармацевтические компании, которые не могут финансово проводить весь «жизненный цикл» препарата. К примеру производство промежуточных продуктов, необходимых для синтеза активных веществ и готовых ЛС в форме «in bulk». Само строительство завода для производства препаратов, со всеми необходимыми условиями для торговли в стране, является очень затратным. Поэтому с контрактным производством, фармацевтическая компания может полностью заниматься</p>	<p>Большое количество контрактного производства. В США контрактное производство является одним из самых выгодных решений, в связи с высокими затратами на поддержку производственного цеха по правилам CGMP и высокой конкуренции. К примеру компания «SMP Nutra» является лучшим производителем добавок в США, который может предоставить свой производственный цех, который работает по правилам CGMP. Поэтому</p>

	своей основной деятельностью (разработка, дистрибуция). В Казахстане контрактное производство могут предоставить АО «Нобел Алматинская фармацевтическая фабрика»; ТОО «Каргандинский фармацевтический комплекс»; компания DOSFARM; ТОО «ВИВА Фарм» и так далее.	
Фармацевтический инжиниринг	Фармацевтический инжиниринг в Казахстане, как таковой, отсутствует. Компании, предоставляющие таких специалистов которые, могут провести проектирование, строительство, наладку и пуск оборудования по производству ЛС по правилам надлежащей производственной практики, по большей мере в России – это «FAVEA group»; «ТСК»; «СиноФармТех» и так далее.	В США много обученных специалистов, в сфере cGMP. Поэтому компаний, занимающихся фармацевтическим инжинирингом много, только цена варьируется от штата.
Новые правила	Правила переиздаются, с учётом нынешних факторов в мире, но нововведений по каким-либо правилам не обнаруживается. Для наших отечественных правил надлежащей производственной практики, данный принцип также необходим к принятию, для лучшего производства ЛС, а также устойчивой торговли на мировом рынке.	FDA добавила новый принцип в правила cGMP. «Качество путём разработки» (QBD) после успеха многолетней экспериментальной программы QBD и успеха ICH Q8(фармацевтическая разработка), Q9(управление рисками для качества) и Q10(система фармацевтического качества) принципов. Качество путём разработки проводит четкий контроль качества в режиме реального времени, уменьшает количество брака в производстве, означает внедрение контроля в сами процессы производства, а не

	<p>проведение инспекции для выявления отклонений или рисков. По словам FDA: «QbD может снизить затраты, способствовать гибкости организации и улучшить результаты.» Для реализации концепции QbD необходимы глубокие знания основанных на многократных экспериментах. [31]</p>
--	--

Если взять Федеральный свод правил FDA, раздела 21 «Текущая надлежащая производственная практика» и указ МЗ РК «Об утверждении надлежащих производственных правил», то сильной разницы мы не увидим, сама структура документов идентична. Но всё же различия существуют, даже само название CGMP означает «текущие» правила надлежащей практики, и они требуют больше, как и финансовых средств так и учитывать более обновлённые и новые правила в контроле качества.

Также можно добавить, что одной из главных различий является финансирование от самого государства, а также различных инвесторов в фармацевтическую промышленность страны. В США тратятся миллиарды долларов на нововведение правил, изобретение лучшей технологии, роботизированности производства, инвесторами являются мировые финансовые «гиганты» Apple, Microsot, Google и так далее. В Казахстане финансирование в разы меньше, но не смотря на это объем производства в фармацевтической промышленности РК всё равно растёт. По официальному информационному ресурсу МЗ РК, за последний год объем производства вырос на 34,1% до 81,5 млрд тг, инвестиции — на 5,2% до 4,1 млрд тг. А также, согласно Комплексному плану развития фармацевтической и медицинской промышленности до 2025 года будет запущено свыше 30 новых крупных фармпроизводств на 77,8 млрд тг, что позволит нарастить объемы производства лекарственных средств в 2,5 раза.

3.2. Предложения по улучшению внедрения правил GMP.

Подводя итоги, можно предложить некоторые способы, которые могут улучшить соблюдение, а также само ведение производственных правил по GMP в Казахстане.

1. Руководство должно четко обозначить, что GMP имеет важное значение.

Проводится это для лучшего понимания важности соблюдения надлежащих правил. Просто сказать персоналу, чтобы он занимался производством по правилам, недостаточно. Необходимо беседовать с коллегами, о их производственном процессе. Что-то разъяснить в не

обвинительной форме, подчеркнуть, «что, как», очень важно. Провести собрание персонала с информационными бюллетенями, подчеркнуть передовую практику GMP. Можно привести пример какой-нибудь фармацевтической компании на мировом рынке, которая соблюдает надлежащие правила. Для персонала очень важно знать значимость правил, так как каждый обученный работник важен в производственной цепи препаратов. Не соблюдение инструкций «чревата» для производства, а именно ухудшается качество, безопасность продукции. При инспектировании проверяют всю документацию, с историей соблюдения правил и если таковые отсутствуют, то компании грозит огромный штраф.

2. *Необходимо соблюдать основные принципы надлежащей производственной практики* и предоставлять их сотрудникам для лучшего понимания правил GMP. Принципы, в таблице 3.2, показывают основу для внедрения надлежащих правил в фармацевтическую компанию, а также их соблюдение.

Таблица 3.2. Десять основных принципов GMP.

<p>1. Проектирование объекта с самого основания.</p>	<p>Каждый производитель лекарств и медицинских изделий в Казахстане, обязан стремиться вести свой бизнес в соответствии с принципами GMP. Гораздо легче соответствовать требованиям, если проектирование и строительство объектов и оборудования выполняются соответственно с самого начала.</p> <p>Планировку объекта необходимо составлять с максимальным устранением ненужного движения в производстве. Разделите материалы, продукты и их компоненты, чтобы свести к минимуму путаницу и вероятность возникновения ошибок.</p> <p>Важно контролировать воздух, воду, освещение, вентиляцию, температуру и влажность на заводе, чтобы это не влияло на качество продукции.</p> <p>Оборудование необходимо размещать, проектировать, обслуживать в соответствии с его назначением.</p>
<p>2. Валидация</p>	<p>Валидация необходима, чтобы доказать, что оборудование и процессы последовательно выполняют то, что они должны делать, поэтому проводят тестирование и проверяют документация. Последовательная производительность</p>

	<p>является ключом к поддержанию безопасности и эффективности каждого продукта и повышает репутацию компании за качество и надежность.</p> <p>Валидация включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Квалификацию установки (IQ) которая проверяет правильность установки оборудования; - Эксплуатационная квалификация (OQ) которая проверяет правильность работы оборудования; - Квалификация производительности (PQ) которая тестируется для проверки того, что продукт произведен в соответствии со спецификациями.
<p>3. Следование письменным процедурам и инструкциям.</p>	<p>В фармацевтике и производстве медицинских изделий крайне важно, чтобы существовали надлежащие процедуры для обеспечения контролируемой и последовательной работы, это очень важная часть GMP.</p> <p>Обычно соблюдают несколько видов письменных процедур:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Техническая характеристика. В них подробно описываются требования, которым должны соответствовать продукция и материалы. Они служат основой для оценки качества. - Инструкция по эксплуатации. Описывают правильное поэтапное использование оборудования и материалов. - Рабочие процедуры. Они дают указания для выполнения определенных задач. - Записи. Содержат историю каждой партии и обеспечивают механизм для проверки соблюдения рабочих процедур и инструкций.
<p>4. Роль каждого сотрудника.</p>	<p>Все сотрудники должны четко понимать, что они должны делать каждый день. Это позволяет избежать недоразумений и минимизировать риск для качества продукции. Необходимо создать описание работы для каждой вакансии, чтобы определить:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - должность - цель работы - обязанности и ответственность - требования к навыкам.
5. Ведение записей.	<p>Записи позволяют отслеживать все действия, выполняемые во время серийного производства, начиная с отгрузки сырья и заканчивая выпуском конечного продукта. Они предоставляют историю партии и ее распределения. Важной частью GMP является ведение точных записей, и во время аудита это помогает донести, что вы соблюдаете процедуры. Это также демонстрирует, что процессы известны и находятся под контролем.</p> <p>Учет необходимо вести на каждом этапе производственного процесса:</p> <ul style="list-style-type: none"> - основные записи продукта; - записи о партии или производстве; - записи контроля материалов/компонентов; - кадровые записи - учебные записи - журналы оборудования - очистка журналов.
6. Проведение обучения персонала.	<p>Чтобы соответствовать требованиям GMP, важно иметь хорошо обученных и компетентных, в своих сферах, сотрудников. Необходимо обеспечить обучению всех сотрудников, чьи обязанности происходят в производственных зонах или лабораториях, и чья деятельность может повлиять на качество продукта. Обучение включает в себя базовую подготовку по теории и практике GMP, а также специальную подготовку в отношении их роли.</p> <p>Сотрудники должны ежедневно демонстрировать свою профессиональную компетентность, производя качественную продукцию безопасным и эффективным способом</p>
7. Соблюдение правил гигиены.	<p>Крайне важно свести риск загрязнения продукта к минимуму, разработав программу санитарии. Разработайте программу, соответствующую стандартам чистоты,</p>

	<p>необходимым для продукта. Необходимо запомнить данные правила:</p> <ul style="list-style-type: none"> - всегда соблюдайте правила личной гигиены, мойте руки по инструкции и надевайте необходимую защитную одежду; - сообщите своему руководителю, если вы больны, вам может быть запрещено входить в производственную зону, пока вы не поправитесь; - сведите к минимуму контакт с продуктом или контактными поверхностями продукта и оборудованием; - никогда не ешьте, не пейте, не курите и не жуйте в производственных помещениях; - всегда соблюдайте процедуры очистки и санитарии; - сообщайте о любых условиях, которые могут привести к загрязнению продукта; - убирайте мусор и отходы, а также храните их надлежащим образом.
<p>8. Техническое обслуживание помещений и оборудования.</p>	<p>Важно иметь график технического обслуживания объектов и оборудования. Регулярное техническое обслуживание оборудования предотвращает поломки, которые могут быть дорогостоящими. Это также снижает риск загрязнения продукта и поддерживает рабочее состояние объекта или оборудования. Иногда неожиданно может случиться поломка с оборудованием, и при таких обстоятельствах вам необходимо немедленно провести ремонт. На такой случай должны быть письменные процедуры для всех плановых и аварийных ремонтов. Они должны подробно описывать, кто выполняет ремонтную работу и какие необходимы смазочные материалы, охлаждающие жидкости, требуются чистящие средства и так далее.</p> <p>Это также требование GMP- иметь график технического обслуживания. В такой график входит:</p> <ul style="list-style-type: none"> -когда оборудование использовалось в последний раз; -для чего он использовался;

	<p>-когда он был очищен;</p> <p>-когда он был в последний раз осмотрен или отремонтирован;</p> <p>-когда он был откалиброван в последний раз.</p>
9. Качества продукции на протяжении всего жизненного цикла.	<p>В фармацевтической и медицинской промышленности, здоровье и безопасность клиента зависят от качества продукта. Поэтому очень важно, чтобы во все производственные этапы включали качество. Каждый этап жизненного цикла продукта требует эффективного контроля для обеспечения качества продукции. Четыре области в которых необходимо соблюдать качество наистрожайшим образом:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Контроль исходного материала. Все материалы и компоненты, когда они поступают на завод, подвергаются проверке чтобы убедиться, что они соответствуют определенным спецификациям. - Контроль производственного процесса. - Контроль упаковки и маркировки. - Контроль за хранением и распределением. <p>Компания должна иметь средства контроля против загрязнения, путаницы и ошибок. Необходимо обеспечить отдельные зоны для карантина и тестирования готовой продукции.</p>
10. Проведение регулярных аудитов.	<p>Необходимо проводить аудит, для проверки соответствия производства правилам GMP. Эти проверки будут проводиться внешними органами, такими как Комитет фармации МЗ РК. Компания также должна проводить внутренний аудит или самоинспекцию, чтобы обеспечить соответствие требованиям GMP. Рекомендуется проводить самоаудит несколько раз в год и каждый раз ориентироваться на различные производственные области и отделы.</p>

Данные принципы были написаны опираясь на рекомендации к фармацевтическим производственным предприятиям от международной консалтинговой компании PharmOUT [32]. Они могут использоваться как

памятка для сотрудников на фармацевтических производствах, так и для ознакомления с правилами, компаний внедряющих GMP.

3. Обучение правилам надлежащей производственной практики.

Фармацевтические компании отправляют своих сотрудников на обучение или поддержание сертификата GMP в зарубежные или соседние страны. В среднем обучение стоит около 300 € на одного человека, без учёта перелёта, проживания и так далее. Это очень затратно для компаний, поэтому необходимо планировать среднегодовые затраты на обучение персонала. В настоящее время возможно проводить онлайн-курсы с гибким доступом, что экономит финансовые средства, по сравнению под руководством инструктора.

Также в Казахстане необходимо, создать свои специализированные школы GMP, для проведения всех необходимых курсов, обучений фармацевтических компаний. Внедрение программ и курсов «Надлежащей производственной практики» (GMP) в фармацевтические колледжи и медицинские вузы, за которыми будет будущее Казахстанской фармацевтической промышленности.

4. Уменьшение финансовых затрат.

В фармацевтическом производстве очень важно держать баланс затрат на поддержание правил GMP, иначе может произойти кризис на предприятии. Полностью исключить затраты невозможно, но можно привести к приемлемому уровню. В схеме 5. и таблице 3.3. обозначены основные категории, на которые необходимо грамотно составить список, план нужных финансовых затрат и не нужных, для лучшей экономии денежных средств. Данные категории были составлены по рекомендациям статьи «Затраты на производство GMP/GDP» [33].



Схема 5. Оптимизация затрат на основные категории.

Таблица 3.3. Описание основных категорий.

Затраты на персонал	Здесь необходимо уделить внимание больше на обучение персонала, а именно выбор хорошей программы GMP для сотрудников. Делается это для того, что работники, не имеющие соответствующего обучения или получившие «ходьбы как», могут и зачастую приносить ошибки в производстве, простои, неправильную маркировку, неправильное хранение реактивов, что в итоге приносит огромные убытки для производителя. Поэтому необходимо спланировать затраты на обучении таким образом, чтобы оно было и доступным и приносило хорошо квалифицированных сотрудников.
Функционирование системы качества	Для оптимизации данной категории, необходима хорошая система планирования. Необходимо эффективно настроить управление документацией, при необходимости уменьшив объем. Настроить процессный подход, который четко распределяет обязанности, устраняет безответственные области, стандартизирует различные действия, а также

	сокращает ежедневные рабочие часы.
Логистика	Эффективное использование складских площадей (стеллажная система) и сотрудничество с надежными поставщиками позволит сократить складские запасы, тем самым снизив затраты на поддержание надлежащего микроклимата на складской территории. Расширение упаковочных возможностей производителей сырья в процессе массового производства и разумное сокращение количества контролируемых параметров может снизить затраты на входной контроль.
Технологический процесс	<ul style="list-style-type: none"> -Внедрение четкой системы планирования производства, что значительно снизит затраты на инвентаризацию материалов и поддержание надлежащих условий хранения; -Расширять масштабы производства (увеличивать объем партии) или использовать рекламные кампании для производства, -Использовать одни и те же вспомогательные ингредиенты в разных рецептурах (по возможности); -Автоматизация контроля; -Сократить время простоя оборудования.
Контроль качества	<ul style="list-style-type: none"> -На этапе межоперационного контроля использовать более дешевые методы испытаний, например, если позволяет требуемая нам точность измерения, то можно использовать спектрофотомерию вместо ВЭЖХ; -Использовать данные оценки поставщика, чтобы уменьшить количество контролируемых параметров при входном контроле; -Отказаться от ненужных точек межоперационного контроля.
GMP – инфраструктура	<p>Самая сложная часть оптимизации затрат. Здесь необходимо хорошо проанализировать и взвесить «за» и «против» для принятия каких-либо решений. -Можно установить многопрофильное оборудование;</p> <ul style="list-style-type: none"> -Для упрощения очистки, использовать больше одноразовых материалов; -Побольше закупать энергосберегающего оборудования, для уменьшения энергозатрат параметров систем водоподготовки и так далее; -Своевременное обслуживание оборудования.

Заключение

В ходе выполнения дипломной работы, стало понятно, что надлежащая производственная практика - важная система, которую должны внедрять все производственные предприятия. Данные правила помогают обеспечить надлежащее проектирование, мониторинг и контроль производственных процессов и оборудования. Компании, которые придерживаются этих стандартов, помогают гарантировать идентичность, надежность и качество своей продукции. GMP может помочь сократить потери и отходы предприятия, а также защитить компанию, потребителя и окружающую среду от вреда.

Сертификация GMP проводится Комитетом фармации Министерства Здравоохранения РК и дает производителям во всех отраслях набор стандартов, к которым нужно стремиться. Они помогают предприятиям завоевать и поддерживать доверие потребителей, которые хотят знать, что покупаемые ими продукты производятся в безопасных, хорошо регулируемых условиях и в соответствии с государственными стандартами.

Почему проводилось сравнение с США. Первоначально правила GMP были изданы в Америке в 1963 году, из-за случая с бракованным препаратом, приведшим к 107-и случаям смертей. С того времени, двух листовые правила GMP, начали ежегодно увеличиваться вплоть до 1978 года, когда и вышли полные требования к производственным компаниям. На сегодняшний день

США имеет высокий уровень фармацевтической промышленности и остаётся самым крупным фармацевтическим рынком во всём мире. Самые крупные фармацевтические компании мира, которые входят в двадцатку крупнейших по миру, находятся в США, такие как Johnson&Johnson, Pfizer, Merck&CO, Amgen, Abbot Laboratories и так далее, с миллиардным оборотом \$ в год. В стране насчитывается более 3000 фармацевтических компаний, с мощной сетью из более чем 10.500-та производственных цехов. [28] Поэтому Казахстану необходимо, оценив уровень развития фармацевтической промышленности США и изучив нормативно-правовую систему в сфере фармации, развить отечественную промышленность используя выгоду из надлежащих правил cGMP.

Выводы

1. Была изучена система надлежащей производственной практики, которая является международным стандартом и используется практически во всех странах мира и является неприемлемой частью для торговли на международном рынке. Помимо правил GMP, была переведена и изучена система «текущей надлежащей производственной практики» FDA США. Также изучена современная сертификация производственных фармацевтических предприятий по правилам GMP в Казахстане и по правилам cGMP в США. Сертификация и в Казахстане, и в США является многоэтапной и долговременной, но единой проблемой являются большие финансовые затраты. Сам принцип от подачи заявки до получения сертификата идентичен, за исключением отличительных организационных мер, например, орган проводящий сертификацию GMP и CGMP.
2. Правила GMP являются международными, и основа правил надлежащих практик во всех государствах одинакова. Но различия между GMP и CGMP всё же присутствует, при проведении сравнительной характеристики FDA свода федеральных правил раздела 21 «О текущей надлежащей производственной практики» и приказа МЗ РК «Об

утверждении надлежащей производственной практики» показало, что Казахстанские правила GMP охватывает больше производственных аспектов, такие как квалификация персонала, аудит, различные системы и процедуры. Иллюстрируются различные документы, в пример для заполнения, написаны подробные инструкции к выполнению различных требований, тем самым улучшая понимание ведения надлежащих производственных правил. Что касается FDA Свода федеральных правил раздела 21 «О текущей надлежащей производственной практики», то там всё более конкретизировано и кратко. Требования cGMP более гибкие, что позволяет каждому производителю самостоятельно решать, как наилучшим образом реализовать необходимые меры контроля, методы обработки и процедуры тестирования. Гибкость этих правил позволяет компаниям использовать современные технологии и инновационные подходы для достижения более высокого качества за счет постоянного улучшения. Также ключевым отличием является огромная разница в финансировании фармацевтической промышленности, и конечно соответствующая трата для поддержания надлежащих правил, а также наличие на территории США большого количества независимых фармацевтических организаций, которые предоставляют программы внедрения для начинающих производственных фармацевтических компаний. Хотя Казахстан и отстаёт в фармацевтическом производстве, это можно использовать как преимущество, так как возможно использовать опыт США, чтобы избежать многих ошибок. Это позволит настроить систему наиболее актуальнее, результативнее. Важность управления качеством не менее важна, чем технологическое обновление предприятий.

Список использованных источников

1. Федотов А.Е. Правила производства лекарственных средств - GMP Европейского сообщества. Москва, 1997 год.
2. Журнал Медицинский бизнес. Часть 1 Обучение GMP. Москва, 2004 год. -4-6 с.
3. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 г.
4. А.С. Лебедев; В.Ю. Орлов. Лабораторный контроль лекарственных средств в соответствии с правилами GLP и GMP. Ярославль, 2019 год. -3, 4 с.
5. «Good Manufacturing Practices (GMP) for Medicinal Products» By Jaya Bir Karmacharya.
6. Приказ МЗ РК «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» от 9 февраля 2021 года, стандарт надлежащей производственной практики (GMP) согласно приложению 3 к настоящему приказу.
7. «A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements Part 2» Validation by G. C. Larsoon Ph.D., Roger Anderson Ph. D., Anik Egan Bioconsult Ottawa.
8. «Principles of Process Validation & Qualification» by Seunghwa Hong Ph. D. Korea FDA July 16, 2003
9. «Guidance for Industries, Process Validation: general Principle & Practices US FDA» by U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM), January 2011 Current Good Manufacturing Practices (CGMP)
10. Pharma Pathway Eighth Revised Edition By D. A. Sawant (Wockhardt Ltd. Aurangabad).
11. Руководство ICH Q7: руководство по надлежащей производственной практике активных фармацевтических ингредиентов.
12. А.Е. Федотов, Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений. Москва, 2004 год.
13. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 года.
14. «GMP AND HACCP A Handbook for Small and Medium Scale Food Processing Enterprises» by Eresha Mendis, PhD and Niranjana Rajapakse, PhD on behalf of, Ind-Expo Certification (Pvt) Ltd.
15. «Руководство ВОЗ по требованиям GMP – надлежащей практике организации производства» Часть 1. Стандартный порядок действий и производственный регламент. Департамент вакцин и биологических препаратов. Всемирная организация здравоохранения Женева.
16. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 13 октября 2020 года «Об утверждении правил формирования фармацевтического инспектората, ведения реестра фармацевтических инспекторов Республики Казахстан»

17. Ж.Ж. Байпакбаева, А.Е. Ошибаева, О.В. Ясылова, Ж.Б. Жакметова, ОЮЛ в ФА «Евразийская медицинская ассоциация».Статья «ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ВНЕДРЕНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН»
18. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»
19. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году»
20. «Institutional barriers and enablers to implementing and complying with internationally accepted quality standards» by Fatima Tauqeer, Kirsten Myhr, Unni Gopinathan, 13 July 2019
21. Статья. «Quality Risk Management (QRM) for Medicinal Products: An Introduction» by Amjad Ganma Jun 25, 2018
22. Статья. «Управление рисками для качества лекарственных средств: от теории к практике» Евгения Лукьянчук, 11 июня 2014 год.
23. Руководство «ICH Q9, Управление рисками для качества»
24. CFR - Code of Federal Regulations Title 21
25. Фармацевтическая компания «Fitoleum» - Современные дни GMP.
26. U.S. Food & Drug Administration - Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)
27. U.S. Food & Drug Administration – Drugs
28. <https://www.instantgmp.com/> - Официальный сайт фармацевтической компании InstantGMP ;
29. <https://www.bram-cor.com/en/en-home> - Официальный сайт фармацевтической компании BramCOR;
30. <https://bioprocessintl.com/> - Официальный сайт фармацевтической компании BioProcess International;
31. Статья «What Is cGMP In The Pharmaceutical Industry? An Expert Roundup» by Robert Fenton 2021 y.
32. <https://www.pharmout.net/> - Официальный сайт компании PharmOUT.
33. Статья «Затраты на поддержание GMP/GDP» журнала «Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль №1» 2010 год.