

1 – Национальный фармацевтический университет, 61168, Украина, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4

2 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», 109044, Россия, г. Москва, Лавров переулок, 6

1 – National Pharmaceutical University, 4, Valentynovskaya str., Kharkov, 61168, Ukraine

2 – Federal Budget Institution «State Institute of Drugs and Good Practices», 6, Lavrov per., Moscow, 109044, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: shestakov@gilsinp.ru

РИСК-АНАЛИЗ НЕСООТВЕТСТВИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ GMP-ИНСПЕКЦИЙ

Ю.В. Подпружников¹, В.Н. Шестаков^{2*}

Резюме. Проведен обзор информации о результатах GMP-инспектирования и основных выявляемых несоответствиях. Установлено, что в сфере инспектирования фармпредприятий остаются нерешенные проблемы с интерпретацией выявленных несоответствий, т.е. с объективным (унифицированным, стандартизованным) присвоением этим несоответствиям того или иного уровня критичности, что, в свою очередь, влияет на регуляторные решения. Указанные проблемы актуальны не только для GMP-инспекций стран ближнего зарубежья, но и для других инспекций (как входящих в PIC/S, так и не входящих в эту организацию). Предложено создание унифицированной процедуры присвоения уровня критичности с последующей доработкой этого документа и его апробацией в международном масштабе. Для обработки, ранжирования и обобщения результатов инспектирования авторами впервые использован анализ Парето. Результаты такого анализа позволяют расставить приоритеты при планировании и проведении GMP-инспекций, а для предприятий – рационально использовать ресурсы для устранения причин доминирующих проблем (критических несоответствий). Показано, что методология ранжирования выявленных несоответствий с первоначальной разбивкой их на определенные категории и с последующей группировкой в отдельные блоки перспективна, но нуждается в дальнейшем развитии и усовершенствовании.

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, инспектирование производств, несоответствия, риск-анализ.

RISK ANALYSIS OF THE DEFICIENCIES FOUND BY THE GMP INSPECTIONS

Yu.V. Podpruzhnikov¹, V.N. Shestakov^{2*}

Abstract. A review of GMP-inspections results and the main found deficiencies was carried out. It was established that in the field of inspection of pharmaceutical companies the unresolved problems with the interpretation of the revealed deficiencies are still, i.e. with the objective (a unified, standardized) assigned to these inconsistencies to a criticality levels, which, in turn, affect the regulatory decisions. These problems are current not only to GMP inspections for Commonwealth of Independent States, but also to other inspections (included and not included to PIC/S). The unified procedure of assigning levels of severity with the subsequent completion of the document and its approbation on an international scale was proposed. For processing, ranking and summarize the results of the inspections we used the Pareto analysis for the first time. The results of this analysis allow place right priorities in planning and conducting of GMP-inspections, and for the enterprises – for rational use of the resources to address the causes, to get rid of the dominant issues (critical deficiencies). It was shown that the methodology for ranking of the identified deficiencies with the primary breakdown to the certain categories and followed by their grouping into separate blocks is perspective but needs to be developed and improved in future.

Keywords: good manufacturing practices, inspection facilities, deficiencies, risk analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Инспектирование является ключевым элементом в процессе оценки соответствия предприятий требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Практически любая инспекция предприятия-производителя лекарственных средств (ЛС) выявляет те или иные несоответствия/нарушения требований GMP, которые отражаются в отчете об инспектировании и являются основой для дальнейших регуляторных действий (решения о выдаче сертификата GMP или об отказе в его выдаче, распоряжении об устранении несоответствий/нарушений, приостановлении или аннулировании лицензии, запрещении производства и проч.). В практике инспекторов GMP в регуляторных органах

стран-членов ЕС, а также органов, которые входят в международную систему сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S), принято все обнаруженные несоответствия требованиям GMP делить на три уровня по степени их значимости (т.е. «тяжести»): «критические», «существенные» и «прочие» [1, 2]. Аналогичная градация выявляемых несоответствий рекомендована ВОЗ [3], такой же подход к классификации несоответствий предполагается использовать в рамках общего рынка ЛС государств-членов ЕАЭС [4].

Под критическим несоответствием понимается несоответствие, которое вызывает или приводит к существенному риску производства ЛС, опасного для здоровья и жизни человека. Наличие в отчете

те об инспектировании хотя бы одного критического несоответствия обычно влечет за собой вывод о несоответствии GMP производственного участка либо предприятия в целом (если данное несоответствие касается всего предприятия).

Существенное несоответствие – это некритическое несоответствие, которое:

- привело или может привести к производству ЛС, не соответствующего документам регистрационного досье данного ЛС;

- указывает на существенное отклонение от правил GMP;

- указывает на существенное отклонение от требований иных нормативных правовых актов в сфере обращения ЛС;

- указывает на неспособность производителя ЛС осуществлять серийный выпуск ЛС однородного качества или неспособность уполномоченного лица организации-производителя выполнять свои должностные обязанности;

- является комбинацией несоответствий, ни одно из которых само по себе не является существенным, но которые в совокупности представляют существенное несоответствие и должны объясняться и фиксироваться в качестве такового.

Наименее опасное, «прочее», несоответствие – это несоответствие, которое не может классифицироваться как критическое или существенное, но указывает на отклонение от установленных правил GMP [1, 2, 4].

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НЕСООТВЕТСТВИЙ

В связи с большой значимостью уровней критичности обнаруживаемых несоответствий очень важна унификация методологии, которая применяется при классификации несоответствий, а также при отнесении тех или иных нарушений к конкретному уровню критичности. К сожалению, в сфере GMP-инспектирования остаются нерешенные проблемы с интерпретацией выявленных несоответствий, т.е. с объективным (унифицированным, стандартизованным) присвоением этим несоответствиям того или иного уровня критичности, что, в свою очередь, влияет на регуляторные решения. Указанные проблемы актуальны не только для GMP-инспекций стран ближнего зарубежья, но и для других инспекций (как входящих в PIC/S, так и не входящих в эту глобальную организацию). Известен лишь один документ, стандартизирующий присвоение того или иного уровня критичности типичным несоответствиям GMP, которые выявляются в процессе инспекции фармпроизводства [5]. Этот документ разра-

ботан и используется GMP-инспектором Канады и по своему статусу является внутриинспекционной стандартной операционной процедурой (СОП). При всей полезности этого документа отметим, что он не лишен недостатков: так, в ряде пунктов СОПа предусмотрена возможность повышения уровня критичности, что увеличивает субъективизм оценки. Кроме того, добавляется новая составляющая оценки – критичность самих выпускаемых ЛС, которая, в свою очередь, состоит из трех уровней и добавляет элемент неопределенности в присвоение уровня критичности обнаруженных нарушений. Для выработки унифицированных подходов к интерпретации несоответствий GMP и стандартизации присвоения уровня их критичности в 2013 году в рамках PIC/S была создана специальная рабочая группа из представителей регуляторных органов разных стран [6]. Задача рабочей группы – выработать подходы к решению указанной проблемы, которая на сегодняшний день остается нерешенной.

Второй, не менее важной проблемой в сфере подтверждения соответствия требованиям GMP является проведение анализа и обобщения выявленных несоответствий требованиям GMP. При этом есть смысл анализировать количество как несоответствий, разбитых на уровни критичности, так и общее количество выявленных нарушений. Как показывает анализ профильной литературы, для рациональной статистической обработки выявленных несоответствий есть смысл руководствоваться не отдельными пунктами, главами или приложениями GMP, а разбить все недостатки на отдельные категории с дальнейшей возможностью их группировки в соответствующие блоки. Второй путь предпочтительнее, поскольку то или иное требование GMP зачастую входит в несколько пунктов, глав и приложений GMP, что затрудняет статистическую обработку и выявление закономерностей в результатах инспекций.

Известен ряд публикаций с количественной характеристикой нарушений, выявленных в процессе инспектирования предприятий-производителей ЛС различными регуляторными органами. В публикации [7] приводится статистика основных несоответствий, выявленных Европейским агентством по оценке медикаментов (в настоящее время оно называется Европейским медицинским агентством – ЕМА) в процессе инспектирования предприятий в период 1995–2005 гг. В этой публикации все возможные GMP-несоответствия разбиты на 40 категорий, приводится также процент выявленных несоответствий каждого уровня критичности по каждой из категорий. ЕМА указывает, что сама методология разбивки на категории была разработана MHRA – регуляторным Агентством по медикаментам и продукции здравоохранения Великобритании. Примерно такой же подход был использован для анализа несоответствий, выявлен-

ных ЕМА при инспектировании производителей ЛС в 2006 году [8]. Некоторые статистические данные по проведенным GMP-инспекциям публикуются в Украине, но в отношении данных, которые можно использовать для дальнейшего анализа, представляет интерес лишь публикация [9].

Регулярные отчеты с анализом выявленных GMP-несоответствий публикует MHRA [10–12]. Следует отметить, что именно агентство Великобритании зачастую является создателем нормативной и методической базы GMP на европейском континенте и в масштабах всех регуляторных органов-членов PIC/S. Это и неудивительно, учитывая как то, что именно с Великобритании началось внедрение GMP в Европе, так и то, что текст этих европейских правил в виде «Оранжевой книги» также впервые был издан в Великобритании [13]. В отчетах MHRA о выявленных нарушениях в сфере GMP все несоответствия разбиты на 66 категорий, которые, в свою очередь, объединены в 8 групп. Проводится анализ как наиболее часто выявляемых критических несоответствий в разрезе установленных категорий, так и анализ общего числа выявляемых несоответствий.

В 2011 году в Кейптауне (ЮАР) состоялся семинар PIC/S, посвященный надлежащей практике фармацевтических инспекторов. Перед проведением семинара всем членам и наблюдателям PIC/S был разослан опросник с целью проведения глобального анализа несоответствий, выявляемых GMP-инспекциями. По результатам полученных ответов все данные были обработаны, обобщены и опубликованы авторами в [14]. В публикации отмечается, что при проведении анализа была использована разработанная MHRA разбивка всех несоответствий на категории и группы.

Как видно из приведенной выше информации, проблема обобщения и анализа данных о выявленных в процессе GMP-инспектирования несоответствиях является актуальной. Такой анализ может служить основой для планирования инспекторских действий, установления приоритетов в GMP-инспектировании, материалы такого анализа целесообразно использовать для обучения инспекторов и совершенствования их навыков. С точки зрения промышленности такой анализ дает возможность усовершенствовать фармацевтическую систему качества на предприятии, сосредоточить усилия предприятия на устранении наиболее значимых несоответствий, улучшить степень соответствия требованиям GMP и таким образом в конечном итоге увеличить безопасность пациента.

Наиболее эффективным и современным методом, используемым для анализа, установления тенденций и обобщения выявляемых несоответствий требованиям GMP, является риск-анализ; подобного до настоящего времени сделано не было. Настоящая публикация посвящена проведению риск-анализа выявляемых несоответствий в сфере GMP, что, учитывая вышеизложенное, несомненно является актуальным.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из целей настоящей работы, объектами наших исследований были несоответствия, которые выявляются в процессе GMP-инспекций предприятий-производителей ЛС. При этом использовались данные из открытых источников о результатах инспекций, проведенных GMP-инспекторами ЕМА, MHRA, Гослекслужбы Украины и других регуляторных органов, входящих в PIC/S. В качестве методов были использованы структурно-логический метод и основные методы описательной статистики (анализ Парето). Для проведения вычислений, дальнейшего анализа и представления его результатов была использована программа Excel®.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрим описанные в [7] несоответствия, выявленные ЕМА в результате проведения 435 инспекций за десятилетний период (1995–2005). В ходе инспекций было выявлено 9465 несоответствий, из них критических – 193 (2%), существенных – 989 (10%) и прочих – 8283 (88% от общего числа несоответствий). Как было указано выше, наибольший интерес представляет анализ именно критических несоответствий (таблица 1) и их распределение по различным категориям. Применим к данным несоответствиям анализ Парето, т.е. рассчитаем, какие критические несоответствия дают наибольший вклад в общее количество нарушений, т.е. являются наиболее значимыми. Для этого определим, какие из нарушений дают кумулятивный процент, превышающий 80% (именно эта цифра является граничной в соответствии с классическим вариантом анализа Парето [15]). Как видно из расчетов, наиболее проблемными (их кумулятивный процент составляет более 80%) являются первые 12 категорий в сфере GMP, приведенные в таблице: конструкция и обслуживание помещений; потенциальная микробная, а также физическая/химическая контаминация; документация, описывающая процедуры и элементы системы качества; валидация процессов и проведение их в надлежащих условиях; соблюдение гигиенических требований, требований к технологической одежде и обучение персонала; контроль и мониторинг внутрипроизводственной среды; обеспечение стерильности, а также конструкция и обслуживание оборудования. Исходя из концепции Парето, причин этих несоответствий всего около 20%, и если направить свои усилия на устранение именно этих причин, то эффективность такой работы будет очень высокой и предприятия смогут избавиться от 80% указанных ниже проблем (критических несоответствий).

Таблица 1.

Критические несоответствия, выявленные ЕМЕА в процессе 435 GMP-инспекций в 1995–2005 гг.

№	Категория несоответствия GMP	Кол-во	Отн. %	Кумулятивный %
1	Конструкция и обслуживание помещений	31	16,1	16,1
2	Потенциальная микробная контаминация	20	10,4	26,5
3	Потенциальная химическая/ физическая контаминация	17	8,8	35,3
4	Документация – элементы системы качества/процедуры	16	8,3	43,6
5	Валидация процессов	12	6,2	49,8
6	Организация работ – чистота, опрятность	12	6,2	56,0
7	Персонал – гигиена, одежда	11	5,7	61,7
8	Контроль окружающей среды	10	5,2	66,9
9	Персонал – обучение	8	4,1	71,0
10	Обеспечение стерильности	8	4,1	75,1
11	Мониторинг окружающей среды	7	3,6	78,7
12	Конструкция и обслуживание оборудования	6	3,1	81,8
13	Процедура выпуска серии в реализацию	5	2,6	84,4
14	Документация – спецификации и испытания	5	2,6	87,0
15	Документация – производство	4	2,1	89,1
16	Маркировка статуса помещений и оборудования в процессе эксплуатации	4	2,1	91,2
17	Обработка и контроль упаковочных материалов	3	1,6	92,8
18	Внутрипроизводственный контроль – контроль и мониторинг производственных операций	3	1,6	94,5
19–26	Другие (в сумме)	11	5,5	100,0
Всего		193	100	

Проанализируем теперь статистику несоответствий, выявленных инспекциями, проведенными украинским GMP-инспектором. В таблице 2 представлены критические несоответствия, выявленные в процессе инспектирования зарубежных предприятий в течение 2009 года. В течение указанного периода было проведено 45 выездных инспекций (соавтор данной публикации в то время курировал работу украинских GMP-инспекторов, проверявших зарубежные предприятия, и сам лично участвовал в таких проверках). Всего было обнаружено 167 критических несоответствий, что составило в среднем 3,7 критических несоответствий на 1 инспекцию.

На рисунке 1 представлена диаграмма Парето, из которой ясно видно, что первые семь категорий GMP дают кумулятивный процент несоответствий, превышающий 80 %.

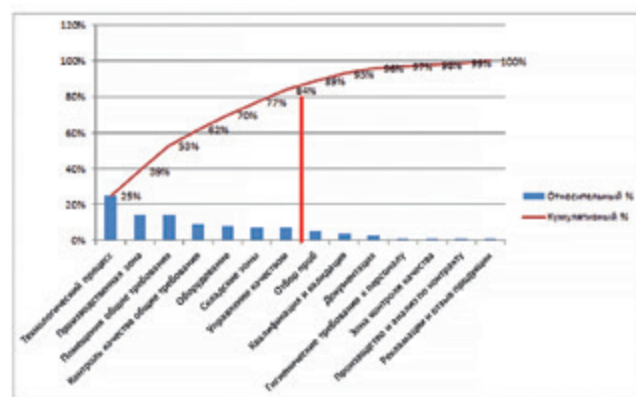


Рисунок 1. Диаграмма Парето критических несоответствий, выявленных украинским GMP-инспектором при сертификации зарубежных предприятий в 2009 году

Представляет интерес также анализ критических несоответствий, выявленных украинским GMP-инспектором в ходе проверок отечественных предприятий в течение 2011 года. За этот период было проведено 80 плановых проверок украинских предприятий-производителей ЛС. Всего было обнаружено 274 критических несоответствия (около 16% от всех нарушений), что составляет в среднем 3,4 критических несоответствий на 1 инспекцию.

На рисунке 2 представлена диаграмма Парето, из которой видно, что наибольший вклад (более 80%) составляют несоответствия помещений в целом (конструкция, обслуживание), а также производственных помещений; системы управления качеством; проведения квалификации и валидации; несоблюдение требований к персоналу (включая гигиенические требования), к контролю качества и к конструкции, а также к обслуживанию оборудования

Таблица 2.

Критические несоответствия, выявленные украинским инспектором в процессе 45 GMP-инспекций зарубежных производителей в 2009 г.

№	Критическое несоответствие GMP	Кол-во	Отн. %	Кумулятивный %
1	Технологический процесс	41	25	25
2	Производственная зона	24	14	39
3	Помещения – общие требования	23	14	53
4	Контроль качества – общие требования	15	9	62
5	Оборудование	13	8	70
6	Складские зоны	11	7	77
7	Управление качеством	11	7	84
8	Отбор проб	9	5	89
9	Квалификация и валидация	7	4	93
10	Документация	5	3	96
11	Гигиенические требования к персоналу	3	1	97
12	Зона контроля качества	2	1	98
13	Производство и анализ по контракту	2	1	99
14	Рекламации и отзыв продукции	1	1	100
	Всего	167	100	

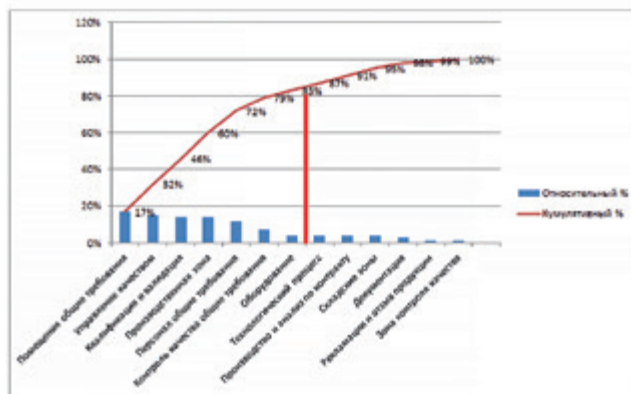


Рисунок 2. Диаграмма Парето критических несоответствий, выявленных украинским GMP-инспектором при плановом инспектировании отечественных производителей в течение 2011 года

Сопоставление наиболее значимых несоответствий, выявленных украинским инспектором при инспектировании отечественных и зарубежных производственных площадок, показало, что 5 из 7 категорий в обоих случаях совпадают, а 2 оставшиеся категории близки друг к другу по их процентному вкладу. Количество критических несоответствий, приходящихся на одну инспекцию, также близко друг к другу (3,4 и 3,7), что говорит о примерно одинаковом (не очень высоком) среднем уровне системы качества и типичных нарушениях GMP. Результатом выявленных нарушений стали соответствующие регуляторные действия: более 50% зарубежных производителей было отказано в выдаче сертификата GMP по причине их несоответствия указанным требованиям (процент соответствующих требованиям GMP зарубежных предприятий в период с 2009 по 2014 год ни разу не превышал 50%). По результатам инспектирования в 2011 году было аннулировано 37 лицензий на производство ЛС в Украине, что никак не отразилось негативно на рынке ЛС, их ассортименте и доступности в Украине [16].

Если с результатами инспектирования украинского GMP-инспектора сравнить статистику несоответствий, выявляемых инспекциями EMA, то можно увидеть как совпадающие категории, так и довольно существенные различия в основных «проблемных» категориях. Так, в категориях несоответствий, выявленных украинским GMP-инспектором, отсутствуют такие, как потенциальная микробная, физическая/химическая контаминация; обучение персонала; контроль и мониторинг внутривыпускной среды. Возможно, это связано с различной системой разбивки несоответствий на различные категории: EMA использовало 40 категорий, а украинский инспектор разделял все нарушения на 20 категорий. Важным различием является среднее количество выявляемых критических несоответствий, которые прихо-

дятся на одну инспекцию. По результатам инспекций ЕМА это количество составило менее 0,5 несоответствия на 1 инспекцию, в то время как украинский GMP-инспекторат выявлял почти в 10 раз больше (3,4–3,7 критических нарушений на одну инспекцию). Это может быть связано с двумя причинами:

- степень соответствия требованиям GMP на предприятиях, которые инспектировались ЕМА, был значительно выше, т.к. инспектирование проводилось в рамках регистрации ЛС по централизованной процедуре (т.е. в основном оригинальных ЛС, предполагающих высокий уровень организации производства);
- интерпретация и присвоение уровня «критическое» выявленному несоответствию в GMP-инспекторатах ЕМА и Украины существенно различается.

Частично вторая из указанных причин была охарактеризована выше, где отмечалось, что проблема унификации и стандартизации в присвоении уровня критичности типичным GMP-несоответствиям требует своего решения. Одним из возможных вариантов решения проблемы является разработка и апробация в пилотном режиме проекта процедуры присвоения уровней критичности тем или иным несоответствиям, затем доработка этого документа и его апробация в расширенном (возможно – международном) масштабе. Гармонизации и выработке единых подходов будут содействовать постоянные курсы по обучению инспекторов, совещания GMP-инспекторатов разных стран, постоянный обмен информацией о результатах инспектирования и проч.

Как отмечалось выше, методологическую основу для статистической обработки путем ранжирования выявленных несоответствий разработало регуляторное агентство Великобритании. Эта система заключается в выделении 66 категорий в рамках правил GMP, которые, в свою очередь, объединены в 8 групп:

- управление качеством;
- производство;
- управление материалами;
- помещение и оборудование;
- контроль качества;
- валидация;
- соответствие регуляторным требованиям;
- персонал.

MHRA достаточно часто публикует анализ выявленных несоответствий, последний из них посвящен анализу результатов GMP-инспекций за 2013 год [12]. В обзоре, кроме выделения наиболее часто встре-

чающихся 10 критических и существенных несоответствий, охарактеризовано каждое из них и проанализирована динамика изменения их количества за последние 5 лет. Интересными представляются данные о среднем количестве критических несоответствий на одну GMP-инспекцию MHRA, которое в 2013 г. составляло $29/630=0,046$ несоответствий на одну инспекцию. Таким образом, в среднем лишь одно критическое несоответствие выявляется при проведении 21 инспекции! Сопоставить категории критических несоответствий с вышеописанными результатами, полученными GMP-инспекторатами ЕМА и Украины, достаточно проблематично. Трудности связаны с тем, что отчеты MHRA не содержат отдельных данных о критических и существенных несоответствиях, а содержат лишь суммарные (обобщенные) данные. В соответствии с указанным отчетом наиболее распространенные несоответствия критического и существенного уровня связаны с системой расследования отклонений, управлением качеством, корректирующими и предупреждающими мерами, потенциальной химической/физической контаминацией, аудитом поставщиков и подрядчиков, контроль изменений и проч. Как видно из перечисленных несоответствий, они в значительной степени отличаются от тех, которые приведены в таблицах 1, 2 и на рисунке 2.

Методология MHRA для ранжирования выявленных несоответствий была использована для анализа информации GMP-инспекторатов, входящих в PIC/S [14]. Обобщение информации о наиболее опасных несоответствиях (критического и существенного уровня) дает следующую последовательность категорий GMP, в которых данные нарушения были выявлены: конструкция и обслуживание помещений; потенциальная контаминация (физическая, химическая, микробиологическая), конструкция и обслуживание оборудования, обеспечение стерильности; процедура выпуска серий в реализацию, валидация процессов и проч. Как можно видеть, указанные категории во многом совпадают с теми, в которых выявлялись критические отклонения инспекторатами ЕМА (таблица 1) и Украины (таблица 2, рисунок 2). В указанном анализе был использован еще один рациональный прием: сначала все несоответствия разделялись на категории, а затем категории объединялись в группы, и последние уже сравнивались друг с другом. Такой прием дает возможность обработать большие массивы разнородной информации (разного рода несоответствия требованиям GMP), однако есть смысл его усовершенствовать, применив процедуры статистической обработки данных, например регрессионный анализ, т.е. рассчитать коэффициенты корреляции при сравнении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа результатов инспекций, проведенных разными GMP-инспекторатами, показано, что существует проблема унификации и стандартизации в присвоении уровня критичности типичным GMP-несоответствиям. Возможный путь решения указанной проблемы – создание унифицированной процедуры, затем доработка этого документа и его апробация в международном масштабе. Гармонизации и выработке единых подходов будут содействовать также постоянные курсы по обучению инспекторов, совещания GMP-инспекторатов разных стран и постоянный обмен информацией о результатах инспектирования.

Нами впервые продемонстрирована целесообразность использования инструментов управления рисками (анализ Парето) для оценки и анализа несоответствий требованиям GMP, выявляемых в процессе инспектирования фармацевтических производств.

Показано, что методология ранжирования выявленных несоответствий с разбивкой их на категории с последующей группировкой в отдельные блоки перспективна, но нуждается в дальнейшем развитии и усовершенствовании. Перспективным является применение более мощных статистических инструментов для обработки указанных массивов данных о несоответствиях.

ЛИТЕРАТУРА

- EMA/572454/2014 Rev.17. GMP Inspection Report – Union Format. P.175-178. URL: <http://www.ema.europa.eu/> (дата обращения 25.01.2015).
- PI 013-3. Standard operating procedure PIC/S Inspection Report format. Annex 1. PIC/S 25 September 2007. URL: <http://www.picscheme.org/> (дата обращения 25.01.2015).
- Guidance on Good Manufacturing Practices (GMP): inspection report // WHO Technical Report Series. 2003. № 908. Annex 6. URL: <http://www.who.int> (дата обращения 25.01.2015).
- Правила проведения фармацевтических инспекций (проект в ред. от 29.05.2015). Приложение к решению Совета Евразийской экономической комиссии. URL: <http://www.eurasiancommission.org/> (дата обращения 25.01.2015).
- Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations GUI-0023 Health Canada. Health Products and Food Branch Inspectorate. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/> (дата обращения 25.01.2015).
- Press release PIC/S meetings Geneva, Switzerland. 17 June 2013. URL: <http://www.picscheme.org/> (дата обращения 25.01.2015).
- EMA/INS/GMP/23022/2007 Good Manufacturing Practice: An analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure. European Medicines Agency Inspections. URL: <http://www.ema.europa.eu/> (дата обращения 25.01.2015).
- EMA/INS/GMP/594072/2007 Good Manufacturing Practice: An analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure. European Medicines Agency Inspections. URL: <http://www.ema.europa.eu/> (дата обращения 25.01.2015).
- Н.А. Тахтаулова. Организация валидационной деятельности на фармацевтическом предприятии: автореферат. дис. ... к.фарм.н. – Харьков. 2013. 24 с.
- Di Morris Deficiency Data Review April 2010 to March 2011. August 2011. MHRA. URL: <https://www.gov.uk/> (дата обращения 25.01.2015).
- Di Morris Deficiency Data Review April 2011 to March 2012. April 2012. MHRA. URL: <https://www.gov.uk/> (дата обращения 25.01.2015).
- GMP Inspection Deficiencies 2013. Review of Deficiencies Observed in 2013. Regulating medicines and medical devices. MHRA. URL: <https://www.gov.uk/> (дата обращения 25.01.2015).
- Ю.В. Подпружников, А.А. Ишмухаметов, А.С. Немченко и др. Хрестоматия фармацевтического качества / Под ред. А.А.Ишмухаметова. – М.: ООО «Группа РЕМЕДИУМ», 2015. 432 с.
- H. Smallembroek, B. Meow Hoo. Inside PIC/S: Top GMP Deficiencies // Pharm. Technol. 2012. № 36(4). P. 1–3.
- В.В. Ефимов, Т.В. Барт. Статистические методы в управлении качеством продукции. – М.: КНОРУС, 2006. 172 с.
- Ю.В. Подпружников. Переход на GMP и вступление в ВТО – ad exemplum // Ремедиум. 2012. № 5. P. 41–45.