

УДК 614.35

## АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ЗАРУБЕЖНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА 2016 ГОД

В.А. Орлов<sup>1\*</sup>

**Резюме.** В статье представлен анализ результатов работы российского GMP-инспектората за 2016 год в отношении зарубежных производителей лекарственных средств, в том числе с применением их статистической обработки с использованием диаграммы Парето. Приведены описания основных выявляемых критических несоответствий, а также произведён анализ возможных причин их возникновения.

**Ключевые слова:** GMP, инспектирование, гармонизация, фармацевтическая система качества, уполномоченное лицо, валидация, перекрестная контаминация, ЕАЭС, ЕМА, регистрация лекарственных средств, ФБУ «ГИЛС и НП».

### KEY TRENDS ANALYSIS OF RESULTS OBTAINED FROM INSPECTING THE FOREIGN MANUFACTURERS OF MEDICINAL PRODUCTS IN 2016

V.A. Orlov<sup>1\*</sup>

**Abstract.** The matter presents a statistical evaluation of results obtained from GMP inspections of foreign pharmaceutical manufacturers held by Russian GMP- inspectorate in the year 2016. Overview and analysis of critical discovered non-conformities and their possible causes are given.

**Keywords:** GMP, inspections, harmonization, Pharmaceutical Quality System, Qualified Person, validation, cross-contamination, EAEU, EMA, Marketing Authorization, State Institute of Drugs and Good Practices.

1 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») Министерства промышленности и торговли РФ, 109044, Москва, Лавров пер., 6

1 – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov per., Moscow, 109044, Russia

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

## ВВЕДЕНИЕ

В 2016 году со стороны Российской Федерации была начата работа по инспектированию зарубежных производственных площадок производителей лекарственных средств на соответствие требованиям надлежащей производственной практики – GMP [5]. Данная задача была делегирована Государственному институту лекарственных средств и надлежащих практик (ГИЛС и НП) Министерства промышленности и торговли Российской Федерации. Необходимость создания российского GMP-инспектората, в частности, в отношении контроля зарубежных производителей лекарственных средств обсуждалась в фармацевтическом сообществе уже в течение многих лет, однако реализация данной задачи стала осуществима лишь после принятия в 2014–2016 годах ряда законопроектов, а именно:

- внесения изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1], согласно которым было введено требование к наличию у зарубежных производителей заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производ-

ственной практики при осуществлении первичной регистрации лекарственных средств на территории Российской Федерации, а также при подаче изменений к регистрационному досье;

- постановления Правительства РФ № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики» [2], в котором был прописан порядок проведения процедуры инспектирования и подготовки к нему, требования к инспекторам и пр.;
- приказа Минпромторга России от 21.12.2015 № 4184 «Об определении федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации уполномоченным учреждением на проведение инспектирования» [3], в соответствии с которым ГИЛС и НП получил право на проведение инспектирования производителей лекарственных средств для медицинского применения, производство которых осуществляется за пределами РФ;

- приказа Минпромторга России № 261 от 04.02.2016 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» [4]. В данном нормативном акте отражены требования к содержанию документов по инспектированию производителей лекарственных средств.

Фактически первые проверки зарубежных производственных площадок состоялись только в апреле минувшего 2016 года, поскольку потребовалось время на подачу заявления со стороны производителей, утверждение плана-графика инспекций, составление плана инспектирования производственных площадок и осуществления всех необходимых подготовительных мероприятий. В общей сложности за минувший 2016 год ФБУ «ГИЛС и НП» провело инспектирование 188 производственных площадок зарубежных производителей, при этом было выдано 88 заключений о соответствии требованиям надлежащей производственной практики. Среди проинспектированных зарубежных производителей были представлены площадки из 40 стран.

Таблица 1.

Страны с наибольшим числом проинспектированных площадок за 2016 год

Страна	Количество проведённых инспекций
Индия	31
Германия	14
Венгрия	11
Словения	10
Польша	8
Франция	8
Дания	5
Испания	5

Согласно данной таблице «лидером» по количеству проинспектированных площадок является Индия (31 площадка), на втором месте – Германия (14 площадок), затем следуют Венгрия (11 площадок) и Словения (10 площадок).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ

Всего по результатам инспектирования 188 зарубежных производственных площадок было выявлено 1801 несоответствие, из которых 126 (7%) были клас-

сифицированы как критические, 770 (43%) – как существенные и 905 (50%) – как несущественные (прочие). В среднем соответственно по результатам одной проведённой инспекции выявлялись 0,67 критических, 4,1 существенных и 4,8 несущественных несоответствий.

Таблица 2.

Классификация выявленных несоответствий по основным категориям правил надлежащей производственной практики (GMP)

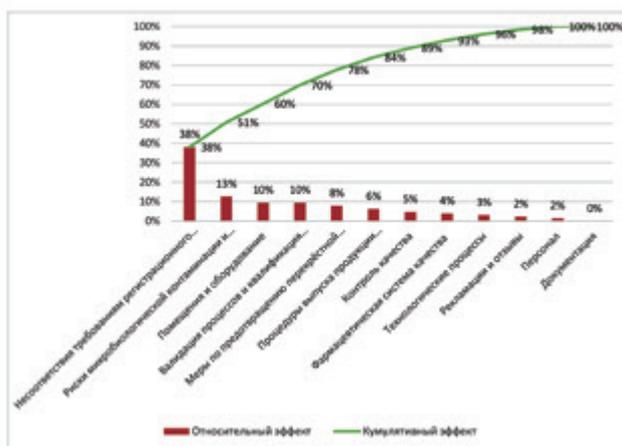
Категория	Классификация выявленных несоответствий		
	Критические	Существенные	Несущественные
Фармацевтическая система качества	5	48	180
Персонал	2	21	44
Процедуры выпуска продукции уполномоченным лицом	8	7	7
Рекламации и отзывы	3	7	13
Помещения и оборудование	12	96	136
Документация		32	177
Технологические процессы	4	111	97
Контроль качества	6	121	112
Валидация процессов и квалификация оборудования	12	90	71
Меры по предотвращению перекрёстной контаминации	10	107	43
Риски микробиологической контаминации и вопросы обеспечения стерильности	16	101	25
Несоответствия требованиям регистрационного досье	48	29	–
Всего	126	770	905

При анализе представленных результатов проведённых инспекций ключевым показателем является количество выявленных **критических** несоответствий, так как чаще всего именно их наличие либо отсутствие имеет определяющее значение для признания успешности (или соответствия не успешности) прохождения инспектирования предприятием.

В целях визуализации представленных статистических данных по количеству и категоризации выявленных критических несоответствий используем диаграмму Парето. Данный метод статистического анализа является общепризнанным для многих областей менеджмента процессов, в том числе часто находит применение при анализе результатов инспекций, проведённых регуляторными органами различных стран. В частности, Ю.В. Подпрудников и В.Н. Шестаков [6] применяют данный приём в ходе риск-анализа несоответствий, выявленных по результатам работы инспек-

торатов Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и GMP-инспектората Украины.

Построение диаграммы Парето позволяет определить, какие из категорий выявленных критических несоответствий вносят максимальный вклад в их общее количество. Для этого оценим, какие из категорий выявленных несоответствий, согласно построенной диаграмме Парето, дают общий кумулятивный эффект, превышающий 80%. Используя данные таблицы 1 в отношении критических несоответствий, выявленных по результатам инспектирования зарубежных производителей в 2016 году, получаем диаграмму Парето (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Диаграмма Парето для критических несоответствий, выявленных по результатам инспектирования зарубежных производителей в 2016 году

Диаграмма показывает, что совокупность шести основных категорий критических несоответствий составляет общий кумулятивный эффект, превышающий 80% в формировании всего спектра выявленных критических несоответствий по результатам инспектирования зарубежных производителей за 2016 год. В число указанных шести основных категорий критических несоответствий входят:

- 1) процедуры выпуска продукции уполномоченным лицом,
- 2) меры по предотвращению перекрёстной контаминации,
- 3) валидация процессов и квалификация оборудования,
- 4) помещения и оборудование,
- 5) риски микробиологической контаминации и вопросы обеспечения стерильности,
- 6) несоответствия требованиям регистрационного досье.

Подробнее остановимся на некоторых из указанных категорий.

### Процедуры выпуска продукции уполномоченным лицом

В соответствии с базовыми требованиями первой главы GMP выпуску готового лекарственного средства в гражданский оборот должна предшествовать процедура его «сертификации» уполномоченным лицом («Qualified Person») согласно GMP EC [7] или авторизованным лицом («Authorised Person») согласно GMP PIC/S [8]. Данная процедура включает в себя комплексную оценку условий производства конкретной серии лекарственного средства, соответствующих записей, а также всех иных возможных факторов, способных повлиять на его качество, следовательно, на жизнь и здоровье пациента.

Среди выявленных критических несоответствий при инспектировании зарубежных площадок относительно данного требования фигурируют, например, такие:

- несоблюдение принципа независимости уполномоченного лица от других подразделений при выполнении своих непосредственных обязанностей;
- отсутствие должного взаимодействия и прослеживаемости в обмене информацией между уполномоченными лицами различных производственных площадок в том случае, когда указанные площадки совместно участвуют в производстве определённого лекарственного средства.

### Меры по предотвращению перекрёстной контаминации

Предотвращение возможной перекрёстной контаминации традиционно является одним из ключевых аспектов производства лекарственных средств уже на протяжении многих лет. Особенно остро данный вопрос встаёт при оценке возможностей осуществления производственных операций с «высокоактивными» видами продукции в зонах, совмещённых с «обычной» продукцией. Стоит отметить, что в последние годы общемировые (в том числе европейские) подходы к оценке данных вопросов существенно изменились. Нововведения расширили возможности осуществления производства таких лекарственных средств, как, в частности, средства, обладающие цитостатическим и цитотоксическим действием, а также содержащие в своём составе половые гормоны, на совмещённом оборудовании и в общих помещениях с остальными лекарственными средствами. Формализованные нововведения нашли своё отражение в опубликованных в 2014 году обновлениях глав «Помещения и оборудование» [9] и «Производство» [10] правил GMP EC, а также в принятых правилах надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [11]. Тем не менее требование к выделению производственных мощностей сохранилось для продукции, обладающей сенсibiliзирующими свойствами, например антибиотиков бета-лактамы группы.

Несмотря на некоторое «ослабление» регуляторных требований в отношении организации выделенного производства для некоторых видов продукции, существенно изменились и дополнились подходы к осуществлению мероприятий по валидации очистки. Прежде всего они были связаны с принятой ЕМА концепцией необходимости применения токсикологической оценки при осуществлении совмещённого производства различных видов продукции.

Очевидно, что выполнение указанных требований могло потребовать выделения значительных материальных и временных ресурсов со стороны производителей. Поэтому с момента их официальной публикации в ЕС производителям был дан так называемый переходный период, в течение которого производственные площадки имели возможность адаптировать свою существующую внутреннюю систему подходов к валидации очистки с учётом новых требований.

*Справка: обновлённые требования относительно применения подходов токсикологической оценки были опубликованы в главах 3 и 5 GMP ЕС, которые вступили в силу с 1 марта 2015 года. При этом в указанных документах был прописан следующий переходный период для внедрения подходов токсикологической оценки:*

- до 1-го июня 2015 г.: для новых лекарственных средств, внедряемых в уже существующую схему совмещённого производства любых лекарственных средств;
- до 1-го декабря 2015 г.: для существующих совмещённых производств лекарственных средств для медицинского применения;
- до 31 мая 2015 г.: для существующих совмещённых производств лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения;
- до 1 января 2016 г.: для существующих совмещённых производств лекарственных средств исключительно для ветеринарного применения.

Необходимо констатировать, что по итогам инспектирования за 2016 год не все проинспектированные зарубежные производственные площадки, в том числе на территории ЕС, сумели в полной мере реализовать указанные требования и предпринять все необходимые меры для исключения риска перекрёстной контаминации между производимыми видами продукции.

Здесь важно отметить следующее: несмотря на то, что в тексте российских правил надлежащей производственной практики [5] указанные выше нововведения, касающиеся проведения токсикологической оценки, ещё не внедрены в явном виде, существует ряд пунктов правил, в которых напрямую говорится о необходимости проведения комплексной оценки возможных рисков перекрёстной контаминации. Следовательно, существует необходимость внедрения всех существующих современных подходов к проведению

валидации очистки, в том числе и указанных подходов токсикологической оценки.

Помимо несоответствий, связанных с фактическим неисполнением требований к токсикологической оценке при проведении валидации очистки оборудования, в ходе инспектирования указанных процедур нередко выявлялись и другие несоответствия. Были выявлены случаи, когда в комплексе мероприятий по проведению валидации очистки без должного на то основания не задействовались те или иные единицы оборудования, задействованные в технологическом процессе. Помимо этого, иногда в программу валидации очистки не были включены все производимые на совмещённом оборудовании виды лекарственных средств. Очевидно, что указанные несоответствия могут напрямую повлиять на риск возникновения перекрёстной контаминации, соответственно, критичность данных несоответствий ожидаемо оценивается как высокая.

### **Валидация процессов и квалификация оборудования**

Планирование и реализация валидационных мероприятий – одни из ключевых аспектов, оцениваемых при инспектировании производственных площадок. Помимо прочего, необходимо учитывать тот факт, что регуляторные требования в отношении проведения указанных мероприятий за последнее время подверглись ряду изменений. Как уже упоминалось выше, в определённой мере были пересмотрены подходы к валидации очистки; кроме того, изменились и требования к проведению валидации процессов: например, ретроспективная валидация больше не считается приемлемым подходом. Можно подробно не останавливаться на этих вопросах, так как они уже были освещены в основном тексте приложения № 15 GMP ЕС [12].

Проводя оценку наиболее значимых несоответствий, выявленных за минувший год на зарубежных площадках в отношении валидации и квалификации, следует обратить особое внимание на следующие:

- наличие существенных отклонений в период валидационных мероприятий, которые не были рассмотрены должным образом;
- ненадлежащая оценка последующих изменений и их влияния на валидированный статус процессов/помещений/оборудования.

### **Риски микробиологической контаминации и вопросы обеспечения стерильности**

В данный раздел обзора выявленных несоответствий были включены те из них, которые способны напрямую повлиять на микробиологическую безопасность лекарственных средств. Это может касаться как базовых принципов предотвращения микробной кон-

таминации сырья, материалов и готовой продукции, так и обеспечения соблюдения основных требований приложения № 1 правил надлежащей производственной практики при производстве стерильных лекарственных средств.

Обращают на себя внимание выявленные несоответствия, касающиеся прежде всего вопросов обеспечения стерильности для лекарственных средств, производимых путём **асептического** наполнения, в том числе:

- несоблюдение требований правил к разделению производственных зон по классам чистоты. Например, при асептическом наполнении флаконов с последующей лиофилизацией содержимого не на всём протяжении асептического процесса (когда продукт является фактически открытым) осуществляется его защита производственной зоной класса чистоты А. В частности, это зачастую касается операций по перемещению не окончательно укупоренных флаконов между зонами розлива, лиофилизации и укупорки;
- отсутствие проведения или проведение ненадлежащим способом мониторинга производственной среды. Данные несоответствия затрагивают, в частности, процедуры микробиологического мониторинга, такие как ненадлежащие условия (например, заниженная температура) инкубации образцов, что может привести к недостоверности полученных результатов.

В отношении мониторинга производственной среды в части контроля содержания механических частиц в воздушной среде чистых помещений нельзя обойти стороной и такие часто выявляемые факты, как отсутствие или существенные отклонения в системе непрерывного мониторинга частиц в зонах класса чистоты А/В. Наиболее часто данные отклонения были выявлены на уже давно существующих производственных площадках, которые не подвергались надлежащей реконструкции и переоснащению, учитывающих современные требования к проведению асептических операций.

- несоблюдение требований правил к проведению валидации асептического наполнения (известного как «media fill test»). Одним из наиболее значимых выявленных отклонений здесь является недостоверность оценки полученных результатов, в том числе на этапе инкубации образцов. Неоднократно были зафиксированы случаи документально не подтверждённой потери образцов при учёте по завершении инкубации, при этом такие случаи не подлежали необходимому расследованию и оценке. Соответственно, у инспекторов возникали обоснованные сомнения в достоверности полученных результатов валидации данного процесса, что в случае асептического производства лекарственных средств является необходимым условием обеспечения стерильности продукции.

### **Несоответствия требованиям регистрационного досье**

И наконец, последний из пунктов, на который хотелось бы обратить внимание и который фактически оказался наиболее значимым в числе критических несоответствий, выявленных по результатам инспектирования зарубежных производственных площадок в 2016 году, – это выявленные факты несоответствия требованиям регистрационного досье при производстве лекарственных средств, подлежащих поставке в Российскую Федерацию. Данное явление зачастую имеет достаточно широкое распространение и затрагивает как технологические процессы производства, так и вопросы контроля качества лекарственных средств, поставляемых в нашу страну.

На наш взгляд, истоки этой проблемы тесно связаны, прежде всего, с особенностями отечественной регуляторной системы в области обращения лекарственных средств, в том числе в части возможности отслеживания соблюдения зарубежными площадками-производителями соответствия регистрационным требованиям. Следует признать, что фактически именно начало активной деятельности отечественного GMP-инспектората послужило стартом детальной работы в данном направлении. Как известно, соблюдение требований регистрационного досье при производстве лекарственных средств является одним из ключевых требований надлежащей производственной практики. В глобальном смысле задачей производителя является обеспечение реализации тех необходимых показателей качества лекарственного средства, которые были заложены при его разработке и соответственно нашли своё отражение в его регистрационном досье. Именно поэтому соблюдение требований регистрационного досье наряду с выполнением непосредственно самих принципов надлежащей производственной практики является необходимым условием получения качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства.

Среди наиболее значимых несоответствий в данной категории необходимо отметить следующие:

- осуществление производства лекарственных средств (в том числе отдельных технологических стадий) на площадках, не указанных в документах регистрационного досье;
- использование методик контроля качества, не согласованных с требованиями регистрационного досье;
- выпуск лекарственных средств для реализации на территории РФ без проведения полного спектра испытаний, указанных в нормативной документации на лекарственное средство.

Отдельным пунктом необходимо отметить те случаи, когда в составе нормативной документации ука-

зываются некоторые показатели качества продукции, потенциально не включаемые в окончательный сертификат анализа готового лекарственного средства, но тем не менее отмеченные как «гарантируемые» производителем. При этом в ходе проведенных инспекций неоднократно наблюдались ситуации, когда указанные показатели качества фактически не могли быть надлежащим образом «гарантированы» производителем ввиду отсутствия какого-либо их контроля, в том числе при тестировании перед выпуском лекарственного средства в обращение. При этом не были представлены и другие возможные способы «гарантии» соответствия требуемым показателям качества, например, методами внутрипроизводственного контроля, дополнительными испытаниями при последующем изучении стабильности и т. д.

Примечательным является тот факт, что во многих подобных ситуациях, связанных с выявленными несоответствиями требованиям регистрационного досье, непосредственные производители лекарственных средств – зарубежные площадки – не располагали полным спектром информации, содержащейся в составе досье, подаваемого при регистрации лекарственных средств на территории Российской Федерации. Соответственно уполномоченные лица указанных производственных площадок фактически не имели возможности надлежащим образом оценить соответствие условий производства и контроля качества лекарственных средств требованиям регистрационного досье при осуществлении выпуска серий готовой продукции в обращение.

При этом для сравнения следует отметить, что согласно наблюдениям инспекторов, при выпуске на указанных производственных площадках идентичных препаратов для рынков других стран соответствующие требования в полной мере отслеживались и соблюдались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов первого года работы российского GMP-инспектората в отношении зарубежных производителей лекарственных средств выявляет ряд закономерностей в категориях и классификации выявленных несоответствий. На основе систематизации выявленных несоответствий была проведена статистическая обработка с целью определения наиболее значимых из их числа.

Материалы, представленные в данной статье, создадут вспомогательную базу для зарубежных производителей лекарственных средств и их представителей в Российской Федерации в работе по подготовке к прохождению GMP-инспектирования. Кроме того, их использование позволит более эффективно распределять свои усилия как в случае устранения возможных несоответствий требованиям надлежащей производственной практики, так и в случае предупреждения их возникновения, тем самым обеспечи-

вая поставку на отечественный рынок исключительно качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017). URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения 16.03.2017).
2. Постановление Правительства РФ от 3 декабря 2015 г. № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики». URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_190256/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_190256/) (дата обращения 16.03.2017).
3. Приказ Минпромторга России от 21.12.2015 № 4184 «Об определении федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации уполномоченным учреждением на проведение инспектирования». URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_194250/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_194250/) (дата обращения 16.03.2017).
4. Приказ Минпромторга России № 261 от 04.02.2016 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» (зарегистрирован в Минюсте России 09.03.2016 № 41341). URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195085/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195085/) (дата обращения 16.03.2017).
5. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938). URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_152004/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/) (дата обращения 16.03.2017).
6. Ю.В. Подпрудников, В.Н. Шестаков. Риск-анализ несоответствий, выявляемых при проведении GMP-инспекций // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. V. 1(14). URL: [www.pharmjournal.ru/assets/files/february2016/28.pdf](http://www.pharmjournal.ru/assets/files/february2016/28.pdf) (дата обращения 16.03.2017).
7. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4. Chapter 1. Pharmaceutical Quality System. URL: [www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf) (дата обращения 16.03.2017).
8. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Part I. URL: [www.picscheme.org/layout/document.php?id=976](http://www.picscheme.org/layout/document.php?id=976) (дата обращения 16.03.2017).
9. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4. Part 1. Chapter 3. Premises and Equipment. URL: [www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_3.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf) (дата обращения 16.03.2017).
10. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4. Part 1. Chapter 5. Production. URL: [www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_5.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf) (дата обращения 16.03.2017).
11. Совет Евразийской экономической комиссии. Решение от 3 ноября 2016 года № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». URL: [www.docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411921/cncd\\_21112016\\_77](http://www.docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411921/cncd_21112016_77) (дата обращения 16.03.2017).
12. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4. Annex 15. Qualification and Validation. URL: [www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10\\_annex15.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf) (дата обращения 16.03.2017).