ФГАОУ ВО «СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт фундаментальной биологии и биотехнологии

Базовая кафедра биотехнологии

Реферат

Обеспечение и контроль микробиологического статуса производств и продуктов медико-биологического назначения

Руководитель: д.б.н., проф. Т.Г.Волова

Студент ББ15-01 М Н.А. Троегубова

Красноярск 2016

Оглавление

[Введение 3](#_Toc467230928)

[Глава 1. Обзор литературы 4](#_Toc467230929)

[1.1. Опасность микробиологического загрязнения продуктов медицинского значения 4](#_Toc467230930)

[1.1.1. Программы уборки и дезинфекции чистых помещений 6](#_Toc467230931)

[1.1.2. Санитарная уборка чистых помещений 7](#_Toc467230932)

[1.1.3. Очистка и дезинфекция оборудования 8](#_Toc467230933)

[1.1.4. Подготовка персонала 8](#_Toc467230934)

[1.2. Типы дезинфицирующих агентов 10](#_Toc467230935)

[1.2.1. Основные свойства дезинфектантов 10](#_Toc467230936)

[1.2.2. Классификация дезинфектантов 11](#_Toc467230937)

[1.2.3. Составные части санитарной обработки на фармацевтическом и биотехнологическом производстве 11](#_Toc467230938)

[1.2.4.Процедуры очистки и дезинфекции 12](#_Toc467230939)

# Введение

В организации фармацевтического и биотехнологического производства первостепенное значение имеют вопросы контроля качества и безопасности продукции. Обеспечение качества является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение заданных требований [[[1]](#endnote-1)].

Микробиологические показатели качества продуктов медико-биологического назначения находятся в тесной взаимосвязи с безопасностью их применения, поэтому результаты испытаний данной продукции должны быть максимально точными и надежными [[[2]](#endnote-2)].

Основными факторами, влияющими на вариабельность результатов микробиологических исследований, являются: специфичность пробы (биологические особенности выделяемой популяции микроорганизмов), компетентность персонала и условия его работы, отбор образцов и подготовка пробы, условия инкубации выделяемых микроорганизмов, характеристики используемых питательных средств. Данные факторы подлежат обязательной стандартизации и валидации, что регламентируется соответствующей документацией [[[3]](#endnote-3)].

Нужно так построить технологию и организацию производства, чтобы невозможно было выпустить продукцию низкого качества и надежности [[[4]](#endnote-4)].

# Глава 1. Обзор литературы

## 1.1. Опасность микробиологического загрязнения продуктов медицинского значения

При производстве продуктов, предназначенных для дальнейшего медицинского использования, необходимо обеспечивать их микробиологическую чистоту. Присутствие посторонних микроорганизмов в конечном продукте может повлиять на его качество. Даже небольшое содержание патогенных микроорганизмов или токсичных метаболитов, может сделать продукт токсичным [[[5]](#endnote-5)].

Многочисленные доклады об инфекциях, вызванных микробиологическим загрязнением лекарственных препаратов, привели к созданию специального комитета в Международной фармацевтической организации (International Pharmaceutical Federation (FIP)), задачей которого стала разработка стандартов, регулирующих производство лекарственных веществ. Результатом их работы стало создание свода стандартов «Надлежащая производственная практика» (Good Manufacturing Practice (GMP)). Данные стандарты являются не статическим концептом, а скорее динамической системой, которая позволяет дальнейшее улучшение производственного процесса. Принципы GMP направлены на обеспечение наилучшего качества фармацевтических продуктов и охрану жизни и здоровья пациентов [2].

Стандарт GMP предъявляет определенные требования к производственным зонам (помещениям), а также предоставляет классификацию помещений в соответствии с требования производственной среды [4].

В Российской Федерации аналогом стандарта GMP является ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [1].

*1.1.1.Характеристика чистых помещений*

В фармацевтическом и биотехнологическом производстве для того, чтобы минимизировать и контролировать уровень загрязнения используют «чистые помещения» [[[6]](#endnote-6)].

Чистым помещением или чистой комнатой называется помещение, в котором число частиц в 1 м3 воздуха (счетная концентрация частиц) не должно превышать заданных пределов [[[7]](#endnote-7)].

При классификации чистых помещений рассматриваются частицы с размерами от 0,1 до 5,0 мкм. Ключевым фактором является то, что чистые помещения характеризуются именно счетной концентрацией частиц, т. е. числом частиц в единице объема воздуха, размер которых равен или превышает определенную величину (0,1; 0,3; 0,5 мкм и т. д.). Этим они отличаются от обычных помещений, в которых чистота воздуха оценивается по массовой концентрации загрязнений в воздухе [7].

Класс чистоты помещений определяются чистотой воздуха в соответствии со стандартами EU, WHO GMP, международным стандартом ISO14644 (Таблица 1.) [[[8]](#endnote-8)] .

Таблица 1. Рекомендуемые пределы микробиологического загрязнения [8].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс | Образец воздуха, КОЕ/м3 | Седиментация на чашке  (90 мм), КОЕ/4 ч | Контактный чашечный тест, КОЕ/чашку | Оттиск перчатки  (5 пальцев), КОЕ/перчатку |
| А | ˂ 1 | ˂ 1 | ˂ 1 | ˂ 1 |
| В | 10 | 5 | 5 | 5 |
| С | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

Чистота воздуха определяется в основном системами вентиляции и кондиционировании, а также температурой воздуха [3]. Кроме того, в ходе различных производственных процессов образуются контаминанты воздуха. Особенно, где есть технологические процессы перемалывания, воздействия кислотой, нагревания, распыления и т.д. [[[9]](#endnote-9)].

* + 1. *Программы уборки и дезинфекции чистых помещений*

В 1847 году доктор И.В. Семмильвайс впервые используя хлорную известь в качестве дезинфицирующего средства, положил начало одному из важнейших направлений, как здравоохранения, так и фармацевтического производства – профилактике инфекций и предотвращение микробной контаминации. С тех пор дезинфекция остается одной из главных составляющих лечебно-профилактических учреждений, современных фармацевтических производств, основой санитарно-эпидемиологического режима микробиологических лабораторий любого профиля, в том числе и служб контроля качества лекарственных средств [5].

Согласно требованиям международного стандарта качества GMP, внедряемые на всех этапах производства и реализации ЛС, процедуры мойки и дезинфекции должны быть отражены в стандартных операционных процедурах (SOP), их выполнение следует документировать в специальных журналах, а микробиологическую эффективность подтверждать путем взятия смывов с поверхностей и контролем чистоты воздуха производственных и лабораторных помещений [[[10]](#endnote-10)].

Состояние среды на фармацевтическом производстве зависит от программы мойки и дезинфекции. Программа требует выбора подходящих дезинфектантов, их правильное нанесение и оценку их способности подавлять рост вегетативных клеток. Санитарная обработка отличается от специфики обрабатываемого объекта: помещение, оборудование, персонал [[[11]](#endnote-11)].

* + 1. *Санитарная уборка чистых помещений*

Чистые помещения должны регулярно очищаться и дезинфицироваться. Обычно это производится уборкой с детергентами, за которыми следует применение дезинфектанта. Иногда применяется больше чем один тип дезинфектанта. Также может быть необходимо удаление дезинфектанта водой. Самым эффективным очищением считается обработка в ручную, но некоторые учреждения используют фумигацию и туман. Эти методы эффективны, когда поверхности чистые и санитарный агент может проникнуть во все поверхности [[[12]](#endnote-12)].

Частота уборки устанавливается после проведения соответствующих тестов, включающих в себя мониторинг микроорганизмов до и после процесса дезинфекции. Мониторинг должен учитывать количество восстанавливающихся микроорганизмов и их виды. В особенности учитывается частота восстановления спорообразующих микроорганизмов. Высокая скорость возобновления восстановления микробного загрязнения может о несоответствии используемых дезинфектантов или неподходяще подобранном режиме их использования [[[13]](#endnote-13)].

* + 1. *Очистка и дезинфекция оборудования*

Валидация процессов очистки оборудования при производстве лекарственных средств важна для подтверждения эффективности процедуры и для исключения контаминации продукта. Недостаточная или неправильно подобранная методика отмывки оборудования является одной из частых причин контаминации [[[14]](#endnote-14)].

Основной метод поддержания чистоты промышленного оборудования – это интеграция очистительного механизма в само оборудование. Это может быть достигнуто путем использования давления, высокой температуры, пара, механического очищения или химических реагентов. Перед химической или высокотемпературной очисткой удаляют крупные частицы с помощью пара или водной очистки под высоким давлением. Для автоматических систем очистки в основном используют щелочные дезинфектанты и детергенты. Широко используется гидроксид натрия. Такие едкие щелочи удалить органические остатки без воздействия на оборудование. Важно, чтобы процесс очистки был утвержден (производителем оборудования) [11].

При анализе качества подготовки оборудования к работе обычно оценивают степень химической (наличие фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и моющих веществ) и микробиологической чистоты. Традиционным методом определения эффективности процедур очистки является лабораторная проверка наличия следов продукта или материала в пробах последнего ополаскивания технологического оборудования [14].

* + 1. *Подготовка персонала*

Среди источников загрязнения наиболее существенным является персонал. Микроорганизмы могут давать ложные результаты контроля и попадать в продукт: воздушно-капельным путем с выделениями полости рта; воздушно-пылевым и контактными путями у участков кожи, не защищенной одеждой, и даже индивидуальной технологической одежды [2].

Человек теряет в день 109 клеток кожи. Большая часть этих клеток несет живущих на коже микроорганизмов. Когда люди носят повседневную одежду в помещении, скорость распространения частиц составляет 2400 в минуту, что может быть уменьшено в 10 - 100 раз ношением специальной одежды [7]. Следовательно, на предприятиях, занимающихся производством продуктов медицинской направленности обязательно ношение специальной одежды, которая может включать также специализированные головные уборы, обувь, маски, перчатки и другое [4].

Представленные в таблице 2 данные определяют правила поведения персонала при проведении технологических операций на фармацевтическом производстве и контрольных службах. Эти правила основаны на соблюдении гигиены и выполнении мероприятий по дезинфекции, а также на постоянном повышении квалификации сотрудников [2].

Таблица 4. Предполагаемые источники загрязнения [2].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Микроорганизмы | Пример | Источник загрязнения |
| Грамотрицательные | Pseudomonas | Вода |
| Грамположительные кокки | Staphylococcus | Люди |
| Грамположительные палочки | Propionibacterium | Люди, пыль |
| Грамположительные спорообразующие палочки | Bacillus | Пыль |
| Плесневые и дрожжевые грибы | Aspergillus | Пыль |

Важным вопросом является техника обработки рук персонала антисептическими средствами. Даже самые качественные антисептические средства не могут быть эффективными, если обработка будет проводиться неправильно. Существует три переменных, влияющих на эффективность антисептика: техника нанесения геля на перчатки, частота нанесения и количество. Самым важным является техника нанесения, которая должна обеспечивать контакт всей поверхности рук с антисептиком [[[15]](#endnote-15)].

* 1. **Типы дезинфицирующих агентов**
     1. *Основные свойства дезинфектантов*

Дезинфектанты – группа химических веществ, применение которых уменьшает количество микроорганизмов. Они убивают вегетативные микроорганизмы, но всегда убивают бактериальные споры [[[16]](#endnote-16)].

Дезинфектанты отличаются по спектру действия, механизму действия и эффективности. Существуют бактериостатические дезинфектанты, которые останавливают рост бактериальной популяции. Этот тип дезинфектантов может вызвать выборочные и обратимые изменения в клетках, воздействуя на нуклеиновые кислоты, ингибируя энзимы или проникая в клеточную стенку. Как только прекращается контакт дезинфектанта с бактериальными клетками, выжившие бактерии могут продолжить рост. Другой тип дезинфектантов – бактерицидные – они уничтожают бактериальные клетки с помощью различных механизмов. Они могут вызвать структурное повреждение клетки, лизис, утечку или коагуляцию цитоплазмы. Механизмы действия не всегда известны и до сих пор изучаются [2].

К наиболее важным свойствам дезинфектантам относятся следующие: высокая антимикробная активность, т. е. способность подавлять наиболее адаптированные к внешним воздействиям микроорганизмы и их комбинации; полный спектр антимикробного действия, т. е. действие в отношении бактерий, в том числе и спорообразующих, дрожжевых и плесневых грибов, а также вирусов; возможность снижения появления устойчивых к дезинфектантам микроорганизмов; низкая токсичность и полная безопасность для здоровья персонала при рекомендуемых режимах работы; длительность хранения; стабильность и многократность применения рабочих растворов; концентрированная форма; антикоррозийные качества, т. е. отсутствие деструктурирующего влияния на обрабатываемые поверхности; экологическая безопасность, т. е. полное биологическое разложение во внешней среде до нейтральных химических компонентов; экономичность [[[17]](#endnote-17)].

* + 1. *Классификация дезинфектантов*

Существуют разные подходы к классификации дезинфектантов, включая разделение по химической природе, механизму действия либо по оказываемому эффекту на микроорганизмы (бактерицидному или бактериостатическому). Основные типы дезинфектантов делят на две категории: неокислительные и окислительные. Неокислительные: спирты, альдегиды, амофотерные соединения, фенолы, четвертичные аммониевые соединения. Окислительные: перекись водорода, надуксусная кислота [[[18]](#endnote-18)].

* + 1. *Составные части санитарной обработки на фармацевтическом и биотехнологическом производстве*

Составными частями санитарной обработки на фармацевтическом и биотехнологическом производстве является мойка (очистка), дезинфекция, выбор и ротация дезинфектантов [16].

Мойка (очистка) на производстве – это процесс удаления продуктов и остатков производства, а также других посторонних веществ (грязь, жир, белки) с поверхностей до того момента, когда становится визуально чисто. Это включает четко установленные процедуры, которые часто требует использование детергента или других чистящих веществ [18].

Детергент проникает внутрь загрязнения и уменьшает поверхностное напряжение (которое помогает прикрипиться загрязнению к поверхности), что позволяет дальнейшее его удаление. Поэтому, большая часть продуктов являются поверхностно-активными веществами. Очистка в чистых комнатах проводится перед дезинфекцией. Это очень важно, чтобы поверхности были хорошо очищены, чтобы дезинфектант оказал эффективное действие. Особенно это важно для спороцидных дезинфектантов, многие из которых имеют ограниченную возможность проникать в загрязнение [16].

Критический аспект в действие дезинфектанта является время экспозиции. Определение оптимального времени экспозиции означает нахождение баланса между временем, которое необходимо для того, чтобы достигнуть ожидаемого микробного присутствия и между временем, которое может выделить учреждение. Как минимум производителям рекомендуется протестировать время экспозиции. Если рекомендуемое время экспозиции оказалось неэффективным, то рассматривают дополнительное время контакта [15].

Большая часть фармацевтических производств используют два вида дезинфектантов для повседневного использования, в какой-то выработанной специфической последовательности. Третий вид находится в резерве, на случай непредвиденного загрязнения. Например, если возрастает какое-то количество микрофлоры, которое резистентно к применяемым средствам. Резервный дезинфектант должен быть спороцидным. Использование его ограничено, так как рутинное его использование может нанести урон оборудованию [[[19]](#endnote-19)]. Согласно европейскому стандарту GMP, необходимо использовать несколько дезинфектов [[[20]](#endnote-20)].

### *1.2.4.Процедуры очистки и дезинфекции*

Технология очистки и дезинфекции должна быть детально описана в инструкциях для обеспечения постоянства практики. Инструкции должны описывать: типы используемых детергентов и дезинфектантов, эти вещества должны быть совместимы; частота ротации дезинфектантов; список подходящих материалов для уборки; техники уборки (механизм); время экспозиции; промывка водой; частота уборки и дезинфекции; процедура доставки средств; процедура стерилизации дезинфектантов; сроки хранения дезинфектантов и детергентов [15].

Соблюдение санитарного режима и поддержание микробиологической чистоты в производственных и лабораторных помещениях, неукоснительное соблюдение и внедрение правил надлежащей практики производства (GMP), в огромной мере влияют на качество изготовляемых лекарственных средств и продуктов медико-биологического назначения, а как следствие, на здоровье людей [5].

Список используемых источников:

1. Резвых Ю.А., Ковалевская Г.Н. Современные проблемы качества лекарственных средств при обращении на территории Российской Федерации/ Ю.А. Резвых, Г.Н. Ковалевская //Сибирский медицинский журнал.- 2012.-№ 7.-С.73-76.

Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=18336375

1. Ольховская М.О.Последствия вступления в ВТО для фармацевтической промышленности России/ М.О. Ольховская//Пространства России.-2012.-С.125- 131.

Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=18804181

1. Тельянова Е.А. О системе контроля качества лекарственных средств/Е.А. Тельянова //Вестник Росздравнадзора.- 2010.-№ 4. – С. 10-16.

Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=15195659

1. Гунар О.В. Микрофлора лекарственных средств и различные аспекты ее изучения (обзор)/О.В. Гунар// Химико-фармацевтический журнал.-2011.-Том 45.- № 2.- С. 31-39.

Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=23152783

1. Кондратьева М.Л., Наприенко Е.Н., Шкуратова О.В. Разработка аналитических методик для валидации очистки оборудования, используемого в производстве лекарственных средств/ М.Л. Кондратьева, Е.Н. Наприенко, О.В.Шкуратова//Сибирский медицинский журнал.- 2011.- Том 26.- № 2.- Выпуск 2.- С. 94-97.

Режим доступа:

http://www.cardio-tomsk.ru/attachments/article/356/SMJ\_2011-2-2.pdf

1. Ермолаева В.А. Обеспечение класса чистоты и микроклимата при производстве лекарственных средств/ В.А. Ермолаева// Машиностроение и безопасность жизнедеятельности.- 2012.-№ 1. –С.11-15.

Режим доступа: http://www.mbzd.ru/pub/2012-1-2.pdf

1. Одегова Т.Ф., Гунар О.В., Мельникова, Трутнева Л.Ю., Чекрышкина Л.А. Некоторые аспекты применения дезинфицирующих средств на фармацевтических предприятиях и в микробиологических лабораториях, контролирующих качество лекарственных средств/ Т.Ф. Одегова, О.В. Гунар, Н.А. Мельникова, Л.Ю. Трутнева, Л.А.Чекрышкина// Пермский медицинский журнал.- 2011.- Том XXVIII. - № 1. – С.135-139.

Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=15620425.

1. Федотов А.Е. Чистые технологии – ключевое направление технического процесса/ А.Е. Федотов//Поликлиника. – 2012. - № 4.- С. 11-13.

Режим доступа: http://www.asenmco.info/doc/asinkom\_02\_11.pdf

1. Гунар О.В., Сахно Н.Г., Рощина М.В. Микробиологический мониторинг помещений лаборатории микробиологии. Анализ рисков/ О.В.Гунар, Н.Г.Сахно Н.Г., М.В.Рощина//Ежеквартальный рецензируемый научно- практический журнал. – 2013.- № 4.- С. 12-17.

Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=21242009

1. Дьяконова Е.В., Шарахова О.В., Быстрицкий Л.Д. Методические подходы к организации валидационных мероприятий на предприятии – производителе лекарственных средств/ Е.В. Дьяконова, О.В.Шарахова, Л.Д. Быстрицкий//Сибирский медицинский журнал.- 2009.- № 2.-С.94-97. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=13038293>
2. Abou-El-Enein [M.](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S146532491200031X)  Good Manufacturing Practices (GMP) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs /[M. Abou-El-Enein](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S146532491200031X)//[Cytotherapy](http://www.sciencedirect.com/science/journal/14653249" \o "Go to Cytotherapy on ScienceDirect). **–** 2013 .**-** С. 362-383.

Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.09.006>

1. Anshika S., Garima V., Doli Rani D. Current good manufacturing guidelines for medicinal product/ S. Anshika, V.Garima, D.Doli Rani // Journal of Drug Delivery and Therapeutics.**-**2016.**-**C.57-61.

Режим доступа: <http://jddtonline.info>

13. A. Joe Shaw. Metabolic engineering of microbial competitive advantage for industrial fermentation processes/ A. Joe Shaw//Scince.-2016.-C.583-587.

Режим доступа: <http://science.sciencemag.org/content/353/6299/583.full>

14. Klykens J., Pirnay JP, Verbeken G. Cleanrooms and tissue banking how happy I could be with either GMP or GTP?/ Klykens, J., Pirnay, JP., Verbeken, G.//Springer.-2013.-С. 571-578.

Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10561-012-9355-8>

15. Segawa [A.](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X) , Yoshikawa [S.](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X) Method for reducing environmental, health, and safety risks in active pharmaceutical ingredient manufacturing based on multiobjective evaluation/ [Segawa](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X) А., [Yoshikawa](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X) S.//[Process Safety and Environmental Protection](http://www.sciencedirect.com/science/journal/09575820).-2016.- С.304-316. Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X>

16. [Abdellah](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413000753) A. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients/ A. Abdellah // [Saudi Pharmaceutical Journal](http://www.sciencedirect.com/science/journal/13190164). - 2015. - C. 9-13.

Режим доступа:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413000753>

17. [Ratajczak](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016414001510) M. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products/ M. Ratajczak // [Saudi Pharmaceutical Journal](http://www.sciencedirect.com/science/journal/13190164).-2015.- C.303-307.

Режим доступа:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016414001510>

18. Whyte, W., Green, G., and Whyte, W.M. Removal of microbe-carrying particles by high efficiency air filters in cleanrooms/ W.Whyte, G. Green, and W. Whyte, // International Journal of Ventilation.-2012.-С. 339-351.

Режим доступа: <http://eprints.gla.ac.uk/64768>

19. [Sandle](https://www.researchgate.net/profile/Tim_Sandle) T. Sanitation of Pharmaceutical Facilities/ T. Sandle //Journal of GXP.-2014.

Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/265377452>

20. Reyes B., Alvarez D. Strategies for the assessment of Disinfection and Cleaning on Biopharmaceutical Cleanroom/ Reyes.В., Alvarez D. //Advances in Biomedical Engineering Research (ABER).- 2014.- С.18-27.

Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/265510066>

1. Резвых Ю.А., Ковалевская Г.Н. Современные проблемы качества лекарственных средств при обращении на территории Российской Федерации/ Ю.А. Резвых, Г.Н. Ковалевская //Сибирский медицинский журнал.- 2012.-№ 7.-С.73-76.

   Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=18336375 [↑](#endnote-ref-1)
2. Тельянова Е.А. О системе контроля качества лекарственных средств/Е.А. Тельянова //Вестник Росздравнадзора.- 2010.-№ 4. – С. 10-16.

   Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=15195659 [↑](#endnote-ref-2)
3. Гунар О.В. Микрофлора лекарственных средств и различные аспекты ее изучения (обзор)/О.В. Гунар// Химико-фармацевтический журнал.-2011.-Том 45.- № 2.- С. 31-39. Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=2315278 [↑](#endnote-ref-3)
4. Ольховская М.О.Последствия вступления в ВТО для фармацевтической промышленности России/ М.О. Ольховская//Пространства России.-2012.-С.125- 131.

   Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=18804181> [↑](#endnote-ref-4)
5. Одегова Т.Ф., Гунар О.В., Мельникова, Трутнева Л.Ю., Чекрышкина Л.А. Некоторые аспекты применения дезинфицирующих средств на фармацевтических предприятиях и в микробиологических лабораториях, контролирующих качество лекарственных средств/ Т.Ф. Одегова, О.В. Гунар, Н.А. Мельникова, Л.Ю. Трутнева, Л.А.Чекрышкина// Пермский медицинский журнал.- 2011.- Том XXVIII. - № 1. – С.135-139.

   Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=15620425>. [↑](#endnote-ref-5)
6. Klykens J., Pirnay JP, Verbeken G. Cleanrooms and tissue banking how happy I could be with either GMP or GTP?/ Klykens, J., Pirnay, JP., Verbeken, G.//Springer.-2013.-С. 571-578.

   Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10561-012-9355-8> [↑](#endnote-ref-6)
7. Федотов А.Е. Чистые технологии – ключевое направление технического процесса/ А.Е. Федотов//Поликлиника. – 2012. - № 4.- С. 11-13.

   Режим доступа: http://www.asenmco.info/doc/asinkom\_02\_11.pdf [↑](#endnote-ref-7)
8. Segawa A. , Yoshikawa S. Method for reducing environmental, health, and safety risks in active pharmaceutical ingredient manufacturing based on multiobjective evaluation/ Segawa А., Yoshikawa S.//Process Safety and Environmental Protection.-2016.- С.304-316. Режим доступа:

   <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X> [↑](#endnote-ref-8)
9. Гунар О.В., Сахно Н.Г., Рощина М.В. Микробиологический мониторинг помещений лаборатории микробиологии. Анализ рисков/ О.В.Гунар, Н.Г.Сахно Н.Г., М.В.Рощина//Ежеквартальный рецензируемый научно- практический журнал. – 2013.- № 4.- С. 12-17.

   Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=21242009> [↑](#endnote-ref-9)
10. Klykens J., Pirnay JP, Verbeken G. Cleanrooms and tissue banking how happy I could be with either GMP or GTP?/ Klykens, J., Pirnay, JP., Verbeken, G.//Springer.-2013.-С. 571-578.

    Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10561-012-9355-8> [↑](#endnote-ref-10)
11. Sandle T. Sanitation of Pharmaceutical Facilities/ T. Sandle // Journal of GXP.-2014.

    Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/265377452> [↑](#endnote-ref-11)
12. Ермолаева В.А. Обеспечение класса чистоты и микроклимата при производстве лекарственных средств/ В.А. Ермолаева// Машиностроение и безопасность жизнедеятельности.- 2012.-№ 1. –С.11-15. [↑](#endnote-ref-12)
13. Anshika S., Garima V., Doli Rani D. Current good manufacturing guidelines for medicinal product/ S. Anshika, V.Garima, D.Doli Rani // Journal of Drug Delivery and Therapeutics.-2016.-C.57-61.

    Режим доступа: http://jddtonline.info [↑](#endnote-ref-13)
14. Кондратьева М.Л., Наприенко Е.Н., Шкуратова О.В. Разработка аналитических методик для валидации очистки оборудования, используемого в производстве лекарственных средств/ М.Л. Кондратьева, Е.Н. Наприенко, О.В.Шкуратова//Сибирский медицинский журнал.- 2011.- Том 26.- № 2.- Выпуск 2.- С. 94-97.

    Режим доступа:

    <http://www.cardio-tomsk.ru/attachments/article/356/SMJ_2011-2-2.pdf> [↑](#endnote-ref-14)
15. Дьяконова Е.В., Шарахова О.В., Быстрицкий Л.Д. Методические подходы к организации валидационных мероприятий на предприятии – производителе лекарственных средств/ Е.В. Дьяконова, О.В.Шарахова, Л.Д. Быстрицкий//Сибирский медицинский журнал.- 2009.- № 2.-С.94-97. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=13038293> [↑](#endnote-ref-15)
16. Whyte, W., Green, G., and Whyte, W.M. Removal of microbe-carrying particles by high efficiency air filters in cleanrooms/ W.Whyte, G. Green, and W. Whyte, // International Journal of Ventilation.-2012.-С. 339-351. [↑](#endnote-ref-16)
17. Ratajczak M. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products/ M. Ratajczak // Saudi Pharmaceutical Journal.-2015.- C.303-307.

    Режим доступа:

    <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016414001510> [↑](#endnote-ref-17)
18. Reyes B., Alvarez D. Strategies for the assessment of Disinfection and Cleaning on Biopharmaceutical Cleanroom/ Reyes.В., Alvarez D. //Advances in Biomedical Engineering Research (ABER).- 2014.- С.18-27.

    Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/265510066 [↑](#endnote-ref-18)
19. Abdellah A. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients/ A. Abdellah // Saudi Pharmaceutical Journal. - 2015. - C. 9-13.

    Режим доступа:

    <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413000753> [↑](#endnote-ref-19)
20. Reyes B., Alvarez D. Strategies for the assessment of Disinfection and Cleaning on Biopharmaceutical Cleanroom/ Reyes.В., Alvarez D. //Advances in Biomedical Engineering Research (ABER).- 2014.- С.18-27.

    Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/265510066 [↑](#endnote-ref-20)