



УДК 615.015.16

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ К УСЛОВИЯМ ХРАНЕНИЯ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОТЕЧЕСТВЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

REGULATION OF REQUIREMENTS TO STORAGE CONDITIONS OF THERMOLABILE MEDICINES IN NATIONAL HEALTH CARE

Р.А. Еникеева, Е.А. Климкина, Ю.Ю. Жидкова
R.A. Enikeeva, E.A. Klimkina, U.U. Zhidkova

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, The Ministry of Defense of Russia
Russia, 194044, St. Petersburg, Academic Lebedev Str., 6

E-mail: eak_80@mail.ru

Аннотация

Изменение свойств лекарственных средств в процессе хранения может значительно повлиять как на их эффективность, так и на безопасность. В связи с этим организация хранения является одной из ключевых задач субъектов обращения лекарственных средств; к хранению лекарственных средств предъявляется множество требований, о чем свидетельствуют результаты анализа действующего законодательства. Среди прочих при хранении лекарственных средств обязательно следует учитывать такой фактор, как термоллабильность. Хранение термоллабильных лекарственных средств является важным процессом, которому уделяется значительное внимание. В статье приводится сравнительный анализ требований к хранению термоллабильных лекарственных средств в Российской Федерации и за рубежом, а также предлагаются пути совершенствования отечественной нормативно-правовой базы.

Abstract

Efficiency, safety and quality of medicinal products during their storage period can be ensured only by complying the storage conditions. In this regard, organizing the storage process is the key element of drug's circulation; analyzing of the current legislation reveals many requirements to drug storage conditions. The thermolability condition is one of the most basic storage condition. Storage of thermolabile drugs is an important process, which received considerable attention. A comparative analysis of the storage requirements of thermolabile drugs in the Russian Federation and abroad has been provided in this article. Ways to improve the national regulatory framework has been given.

Ключевые слова: хранение лекарственных средств, термоллабильные лекарственные средства, Государственная Фармакопея XIII издания, фармацевтический холодильник, медицинский холодильник, холодильник для препаратов крови, холодильник для «холодовой цепи».

Keywords: storage of medicinal products, thermolabile drugs, State Pharmacopeia XIII edition, pharmaceutical refrigerator, medical refrigerator, refrigerator for blood preparations, refrigerator for «cold chain».

Введение

С 1 января 2016 года отечественная фармацевтическая отрасль перешла на качественно новый уровень функционирования, обусловленный выходом Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIII издания (ГФ РФ). Фармакопея, являясь законным обязательным сборником, который содержит фармакопейные стандарты качества ле-

карственных средств (ЛС), гарантирует выполнение государством одной из важнейших задач национальной безопасности – обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными ЛС. Следует отметить, что в эпоху глобализации остро стоит вопрос не только о качестве, эффективности и безопасности ЛС, произведенных на территории Российской Федерации (РФ), но и о всесторонней оценке импортируемых препаратов зарубежного производства и об обеспечении соответствия отечественных экспортируемых препаратов требованиям стран (страны, региона) назначения. Придать организованность такому разнонаправленному движению и сохранить при этом национальные интересы стран можно благодаря гармонизированному подходу к созданию нормативно-правовой базы. В 2006 г. РФ получила статус наблюдателя в Европейской фармакопее и с тех пор участвует в работе Европейского Директората по качеству лекарств (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, EDQM), который является площадкой для обсуждения и выработки согласованных, т. е. гармонизированных требований к качеству ЛС. Фармакопейные статьи (ФС) и общие фармакопейные статьи (ОФС), вошедшие в ГФ РФ XIII издания, являются гармонизированными с требованиями аналогичных монографий ведущих фармакопей мира. Общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств», утвержденная приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 29.10.2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей», вошла в состав Государственной Фармакопеи XIII издания.

Цель

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ требований к хранению термолабильных лекарственных средств в РФ и за рубежом, а также предложить пути совершенствования отечественной нормативной базы.

Материалы и методы исследования

Теоретическую и методологическую основу исследования составили отечественные и зарубежные литературные источники, в том числе Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, Европейская фармакопея 8.0 [EP 8.0, 2015], Фармакопея США 38 [USP 38-NF, 2015], Федеральный закон РФ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) «Об обращении лекарственных средств», Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 17.02.2016 г. № 19 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2.3332-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов», Руководство ВОЗ по хранению лекарственных средств и других товаров медицинского назначения [JSI, 2006], руководства международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации медицинских лекарственных средств (ICH) [Q9, 2003; Q10, 2008]. При проведении исследований использовались латентно-семантический, исторический, структурно-логический и контент-анализ.

Результаты и их обсуждение

Согласно Федеральному закону РФ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) «Об обращении лекарственных средств», одним из элементов обращения ЛС является их хранение. Хранение ЛС осуществляется производителями лекарственных средств, организациями оптовой торговли лекарственными средствами, аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность, медицинскими организациями, ветеринарными организациями и иными организациями, осуществляющими обращение лекарственных средств. Правила хранения лекарственных средств утверждаются соответствующим уполномоченным федеральным орга-



ном исполнительной власти. На сегодняшний день основополагающими нормативно-правовыми документами в этой области являются:

1) Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 г. № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств»;

2) Общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств», утвержденная приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 29.10.2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей», включенная в Государственную Фармакопею XIII издания;

3) Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения»;

4) Письмо Росздравнадзора от 23.07.2010 г. № 04И-722/10 «О соблюдении правил хранения лекарственных средств».

17 февраля 2016 года были утверждены санитарно-эпидемиологические правила транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов [СП 3.3.2.3332-16, 2016], которые устанавливают дополнительные требования к комплексу организационных, санитарно-противоэпидемических мероприятий, проведение которых обеспечивает безопасность и сохранность качества препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики, иммунотерапии и диагностики болезней и аллергических состояний, при их транспортировании и хранении.

В настоящее время нормативно-правовыми документами регламентирован не только порядок транспортирования (перевозки) термолабильных ЛС, но и порядок отбора и оценки поставщиков товаров аптечного ассортимента фармацевтической организацией. При этом одним из важных критериев должно быть соблюдение поставщиком (чаще дистрибьютером) температурного режима при транспортировке термолабильных лекарственных препаратов, в том числе иммунобиологических [Приказ № 646н от 31.08.2016 г.]. Важно, что фармацевтическая организация обязана утвердить порядок отбора и оценки поставщиков, т. е. создать стандартную операционную процедуру (СОП) «Порядок отбора и оценки поставщиков», а также взаимосвязанную с ней СОП «Порядок хранения термолабильных лекарственных средств». В последней СОП, по мнению авторов, следует особо четко обозначить, какие именно ЛС в данной организации относятся к группе термолабильных, так как все вышеуказанные документы регламентируют требования к хранению термолабильных ЛС, однако точного определения этого понятия (или перечня или соответствующей маркировки на упаковке) нет. Принадлежность к этой группе ЛС определяет производитель в процессе разработки в рамках определения сроков годности согласно ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Результатом является установление условий хранения (температурный режим, влажность, защита от факторов внешней среды), обеспечивающих ЛС соответствие требованиям нормативной документации на протяжении всего срока годности. В дальнейшем эти сведения выносятся на первичную и/или на вторичную (потребительскую) упаковку лекарственного средства.

Согласно ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств», термолабильные (термочувствительные) ЛС – это ЛС, изменяющие свои свойства под воздействием комнатной и более высокой температуры или под воздействием пониженной температуры, в том числе при замораживании.

Понятие, сформулированное таким образом, является некорректным по ряду причин:

1. Расхождение с определением термолабильности, приведенным в приказе Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 г. № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств» – «ЛС, требующие защиты от воздействия повышенной температуры»;

2. Не учитывает разнообразия иммунобиологических лекарственных средств и их свойств.

Практика показывает, что наиболее чувствительными к воздействию повышенной температуры являются биологические препараты – лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты [Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г.]. Однако далеко не все биологические препараты, в том числе иммунобиологические, нестабильны при воздействии повышенной или пониженной температур. Так, например, полисахаридные вакцины обладают низкой чувствительностью к изменениям температуры. Живая вакцина от полиомиелита чрезвычайно чувствительна к повышению температуры (при температуре выше 10°C через 48 часов теряет большую часть своей активности), но нечувствительна к замораживанию и многократному размораживанию, в то время как вакцина против гепатита С теряет большую часть своей активности при повышенной температуре только через 2 недели, но разрушается при кратковременном холодовом воздействии (замораживании). Согласно руководству ВОЗ, выделяется отдельная группа – «time- and temperature sensitive pharmaceutical products (TTSPPs)», т. е. скоропортящиеся температурно-чувствительные фармацевтические препараты. К таковым относят любые фармацевтические продукты или препараты, которые при транспортировании либо хранении в условиях, не соответствующих предписанным условиям окружающей среды и/или предварительно заданным пределам времени, разрушаются до такой степени, что перестают действовать в соответствии со своим целевым назначением [WHO Technical Report Series, 2011].

С точки зрения этимологии, термолабильный (thermolabile) [греч. thermo – тепло и лат. labilis – скользящий, неустойчивый] – организм или вещество, чувствительное к действию температуры и изменяющееся при тепловом воздействии [Тарантул, 2009].

В таком случае целесообразно введение в отечественную нормативную базу дополнительного понятия – «холодолабильные». В зарубежных литературных источниках встречается аналогичное уточнение. Так, в Оксфордском словаре по биохимии и молекулярной биологии приведено понятие холодолабильных энзимов – «cold-labile enzyme any enzyme that, unlike most enzymes, is less stable at 0°C than at room temperature», т. е. «холодолабильный фермент – это любой фермент, который в отличие от большинства, менее стабилен при 0°C, чем при комнатной температуре» [B. Smith A., et al., 2000].

При хранении лекарственных средств, в том числе термолабильных, необходимо обеспечить обозначенный в фармакопейной статье или нормативной документации режим хранения, указанный на первичной и/или на вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства. Наиболее часто для термолабильных ЛС устанавливается режим хранения в фиксированном диапазоне температур: «от 2 до 8°C» – в холодном месте (не допуская замораживания), «от 8 до 15°C» – в прохладном месте, реже «от –5 до –18°C» – в условиях морозильной камеры, «ниже –18°C» – в условиях глубокого замораживания.

На сегодняшний день, в отечественной нормативной базе [ГФ РФ, 2015; СП 3.3.2.3332-16, 2016; Приказ № 706н от 23.08.2010 г.] существуют указания о необходимости обеспечения таких температур с помощью холодильного оборудования. Следует отметить, что не все нормативные документы предписывают использовать специальное холодильное оборудование. Однако в ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» приведены прямые указания: «Для хранения термолабильных лекарственных средств должны использоваться фармацевтические холодильники или холодильники для крови и её препаратов». Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов, для их хранения целесообразно использовать специальное холодильное оборудование – холодильники для «холодо-



вой цепи» [ГФ РФ, 2015; СП 3.3.2.3332-16, 2016; Приказ № 706н от 23.08.2010 г.]. Бытовые холодильники для этих целей использовать нежелательно по ряду причин, связанных как с конструктивными особенностями оборудования, так и с вопросами нормативно-правового регулирования. Главным отличием фармацевтического холодильного оборудования является строгое соблюдение температурного режима, что позволяет обеспечить качество ЛС; остальные функции направлены на снижение и предупреждение рисков отклонения температуры от заданной и сохранения работоспособности во всех регламентированных условиях эксплуатации. В таблице представлена сравнительная характеристика бытового и фармацевтического холодильников.

Таблица
Table

Сравнительная характеристика бытового и фармацевтического холодильников
Comparative characteristics of domestic and pharmaceutical refrigerators

Параметр	Фармацевтический холодильник	Бытовой холодильник
Однородность температур во всем объеме камеры	Обеспечивается благодаря принудительной циркуляции воздуха по всему объему камеры	Разность температур в разных точках камеры холодильника может достигать до 10°C и варьировать в зависимости от температуры окружающего воздуха: чем выше температура окружающего воздуха, тем больше разница температур
Однозначное задание температуры	Осуществляется за счет наличия микропроцессорных регуляторов температуры со сверхчувствительными температурными датчиками	Как правило, используются термостаты, не позволяющие задание точной температуры
Индикация текущей температуры	Осуществляется	Как правило, не осуществляется
Наличие сигнала при отклонении температуры от заданной	Звуковой сигнал и индикация тревоги на табло появляется при выходе температуры воздуха в камере за заданные границы (как в случае переохлаждения, так и при перегревании)	Как правило, нет функции подачи сигнала при отклонениях
Исключение несанкционированного доступа	Реализуется с помощью замка на двери	Не предназначены для специализированного хранения, а поэтому не снабжены устройством для предотвращения несанкционированного доступа к хранимым ЛС
Применение материалов, обеспечивающих мойку и дезинфекцию разрешенными к применению средствами	Допускается применение всех видов моющих и обеззараживающих средств, разрешенных Минздравом	Не предусмотрено
Работоспособность во всем диапазоне окружающих температур	Рассчитаны на широкий температурный диапазон хранения от +10 до +35°C	Как правило, рассчитаны для использования при температурах окружающего воздуха +16...+32°C
Предрегистрационные испытания	Проходят технические, токсикологические исследования в аккредитованных лабораториях	Не предусмотрены
Разрешительная документация	Регистрационное удостоверение Росздравнадзора, сертификат соответствия	Сертификат соответствия

На современном рынке холодильного оборудования представлены как отечественные (Pozis и др.), так и зарубежные производители фармацевтических холодильников (Panasonic, Liebherr, Haier, Coldway и др.). Однако при выборе данного оборудования с целью надлежащего хранения заказчику необходимо обратить внимание на некоторые детали. Так, согласно пункту 3.8 приказа Министерства здравоохранения от 21.10.1997 г. № 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)», «технологическое оборудование, используемое в аптеках, должно быть зарегистрировано в Минздраве России, разрешено к применению в установленном порядке и иметь сертификат соответствия».

Таким образом, наличие регистрационного удостоверения Росздравнадзора и сертификата соответствия, подтверждающего соответствие данного изделия предъявляемым требованиям, является обязательным для обеспечения надлежащего хранения ЛС. Важно, что валидация холодильного оборудования на месте его эксплуатации и выдача соответствующих протоколов IQ OQ может быть проведена опционально, но не заменяет собой разрешительной сопроводительной документации.

Также необходимо обратить внимание на наличие в комплектации фармацевтического холодильника термографа (или самописца, или терморегистратора) для обеспечения возможности непрерывного мониторинга температурного режима, который требуется осуществлять не реже 2 раз в сутки. Для стабильной работы холодильного оборудования важно организовать бесперебойную систему электропитания или доукомплектовать фармацевтический холодильник соответствующим оборудованием. Однако отклонения от регламентируемых условий допускаются однократно на период не более 24 ч, если при этом специальные условия, например, постоянное хранение в холодном месте, не оговорены дополнительно.

Отдельно следует отметить вопрос, связанный с терминологией. Часто в регистрационных документах указано наименование «медицинский» холодильник, а не «фармацевтический». Оба термина характеризуют идентичные по сути изделия и предопределяют их конструктивные отличия от бытовых холодильников.

Большинство руководящих документов организаций здравоохранения зарубежных стран настоятельно не рекомендуют использование бытовых холодильников для хранения лекарственных средств и вакцин. Примером могут служить соответствующее руководство ВОЗ [JSI, 2006], статья 1079 «Надлежащие практики хранения и транспортирования лекарственных средств» Фармакопеи США [USP 38-NF, 2015], надлежащая практика дистрибуции Евросоюза (п.3.3) [Commission guideline 2013/C 343/01, 2013], содержащие указания об использовании для хранения и транспортирования лекарственных средств только специального оборудования, предназначенного для этих целей. С точки зрения теории анализа рисков, согласно руководству ICH [Q9, 2003], отклонение температуры от заданной и сохранение работоспособности во всех регламентированных условиях эксплуатации является критическим. Минимизировать подобные риски возможно при использовании специального холодильного оборудования.

Выводы

Проведенный нами сравнительный анализ требований к хранению термолабильных лекарственных средств в России и за рубежом показал несовершенство отечественной нормативно-правовой базы как в понятийном аппарате, так и по существу. В связи с вышесказанным, нами предложены следующие дефиниции:

Температурно-чувствительные лекарственные средства – лекарственные средства, которые при транспортировании либо при хранении в условиях, не удовлетворяющих требованиям фармакопейной статьи или нормативной документации, указанным на первичной и/или на вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства, становятся несоответствующими по показателям качества, эффективности и безопасности.



В категории температурно-чувствительных (термочувствительных, термолабильных) ЛС целесообразно выделять: ЛС, чувствительные к тепловому воздействию (воздействию повышенных температур), и ЛС, чувствительные к воздействию пониженных температур (холодочувствительные).

Эффективность, безопасность и качество ЛС на протяжении всего срока его хранения могут быть обеспечены только при соблюдении условий хранения. Для такой группы ЛС, как биологические препараты, надлежащее хранение на всех этапах «холодовой цепи» стратегически важно по ряду причин:

- высокая стоимость большинства биологических препаратов;
- финансирование закупок из бюджетных источников;
- область применения биологических препаратов зачастую является социально значимой (иммунопрофилактика, лечение онкологических, орфанных заболеваний и т.д.);
- большинство биологических ЛС является чувствительным как к повышенной, так и к пониженной температуре.

Несоблюдение температурного режима хранения для этих ЛС влечет за собой не только материальные затраты, но и изменение эффективности и безопасности. Установление требований к хранению термолабильных ЛС в специализированном холодильном оборудовании в отечественном здравоохранении на законодательном уровне является актуальной мерой, гармонизированной с зарубежной практикой. Регламентированные Государственной Фармакопеей XIII издания требования к хранению термолабильных ЛС именно в фармацевтических холодильниках с целью минимизации рисков, влияющих на качество, эффективность и безопасность ЛС, являются обоснованными.

Гармонизированный подход к регламентации условий хранения термолабильных лекарственных средств обусловил формулировку следующего постулата, который, по мнению авторов статьи, может быть рассмотрен для дальнейшего внедрения в отечественную нормативную базу:

«Температурно-чувствительные лекарственные средства следует хранить в специальном, отличном от бытового, холодильном оборудовании, обеспечивающем соответствие лекарственных средств требованиям фармакопейной статьи или нормативной документации, указанным на первичной и/или на вторичной (потребительской) упаковке на протяжении всего срока годности, и сводящем к минимуму риски, возникающие при их хранении».

Список литературы

References

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, 2015. М., Научный центр экспертизы средств медицинского применения: 3768.

Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federacii XIII izdaniya, [Russian Federation State Pharmacopoeia XIII edition], 2015. Moskva, Nauchniy centr ekspertizi sredstv medicinskogo primeneniya: 3768. (in Russian)

2. Письмо Росздравнадзора от 23.07.2010 г. № 04И-722/10 «О соблюдении правил хранения лекарственных средств».

Pis'mo Roszdravnadzora ot 23.07.2010 g. № 04И-722/10 «O sobludenii pravil khraneniya lekarstvennich sredstv» [«On observance of rules for the storage of medicinal products»]. (in Russian)

3. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.02.2016 г. № 19 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2.3332-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов».

Postanovlenie glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federacii ot 17.02.2016 g. № 19 «Ob utverzhdenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.3.2.3332-16 «Usloviya transportirovaniya i khraneniya immunobiologicheskikh lekarstvennich preparatov» [«On Approval of Sanitary and Epidemiological Regulations of JV 3.3.2.3332-16 «Transportation and Storage conditions for the Immunobiological Drugs»]. (in Russian)



4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 г. № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств».

Prikaz Ministerstva zdravoochraneniya i social'nogo razvitiya Rossiyskoy Federacii ot 23.08.2010 g. № 706n «Ob utverzhdenii pravil khraneniya lekarstvennich sredstv» [«On approval of rules for the storage of medicinal products»]. (in Russian)

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.10.1997 г. № 309 (ред. от 24.04.2003 г.) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

Prikaz Ministerstva zdravoochraneniya Rossiyskoy Federacii ot 21.10.1997 g. № 309 (red. ot 24.04.2003 g.) «Ob utverzhdenii Instrukcii po sanitarnomu rezhimu aptechnich organizaciy (apteki)» [«On approval of the Instruction on the Sanitary Regime of Pharmacy Organizations (Pharmacies)»]. (in Russian)

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 г. № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения».

Prikaz Ministerstva zdravoochraneniya Rossiyskoy Federacii ot 31.08.2016 g. № 646n «Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchey praktiki khraneniya i perevozki lekarstvennich preparatov dlya medicinskogo primeneniya» [«On the approval of the rules for the proper good storage and transportation practices of medicinal products for medical use»]. (in Russian)

7. Тарантул В.З. 2009. Словарь терминов по биотехнологии. М., Языки славянских культур: 936.

Tarantul V.Z. 2009. Slovar' terminov po biotekhnologii [Glossary of terms on biotechnology]. M., Yazyki slavyanskich kul'tur: 936. (in Russian)

8. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) «Об обращении лекарственных средств».

Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federacii ot 12.04.2010 g. № 61-FZ (red. ot 03.07.2016 g.) «Ob obrashchenii lekarstvennich sredstv» [«On the circulation of medicinal products»]. (in Russian)

9. EP 8.0. 2015. Фармакопея Европейская 8.4. Страсбург: 3639.

EP 8.0. 2015. Pharmakopeya Evropeyskaya 8.4 [European Pharmacopoeia 8.4]. Strasbourg: 3639.

10. USP 38-NF. 2015. Фармакопея США 38. Национальный Формуляр. Роквилл, штат Мэриленд, США: 5089.

USP 38-NF. 2015. Pharmakopeya SSHA [United States Pharmacopoeia 38]. National Form. Rockville, Maryland, USA: 5089.

11. B. Smith A., et al. 2000. Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford: 757.

12. Commission guideline 2013/C 343/01. 2013. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official journal of European Union, C 343/1: 14.

13. JSI. 2006. Guidelines for the Storage of Essential Medicines and Other Health Commodities. WHO department of essential drugs and medicines policy. Geneva, Switzerland: 114.

14. Q10. 2008. ICH Guideline Pharmaceutical Quality System. Geneva, Switzerland: 21.

15. Q9. 2003. ICH Guideline Quality Risk Management. Geneva, Switzerland: 23.

16. WHO Technical Report Series. 2011. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 9: 36–39.