

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-148-165>
УДК 615.1(075)



Обзорная статья / Review article

Интегрированная модель системы менеджмента качества лабораторных исследований лекарственных средств (обзор)

А. И. Селезнева^{1*}, В. А. Смирнов¹, В. В. Горячкин¹, Н. Н. Чадова¹, С. В. Поляков¹,
В. Н. Шестаков¹, Р. А. Абрамович²

¹ ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») Минпромторга России, 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6
² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Селезнева Арина Игоревна. E-mail: selezneva@gilsinp.ru

ORCID: А. И. Селезнева – <https://orcid.org/0000-0002-5281-1169>; В. А. Смирнов – <https://orcid.org/0000-0002-7206-3313>; В. В. Горячкин – <https://orcid.org/0000-0002-1069-8647>;
Н. Н. Чадова – <https://orcid.org/0000-0002-9132-1015>; С. В. Поляков – <https://orcid.org/0000-0003-4234-1156>; В. Н. Шестаков – <https://orcid.org/0000-0002-7929-4982>;
Р. А. Абрамович – <https://orcid.org/0000-0003-1784-881X>.

Статья поступила: 18.05.2021

Статья принята в печать: 18.08.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. Публикация посвящена роли лабораторных исследований в обеспечении качества отечественных лекарственных средств (ЛС) и представляет собой обзор и анализ нормативной документации и актуальных публикаций на данную тему.

Текст. В создании ЛС и обеспечении их эффективности и безопасности участвует целый ряд видов лабораторий. На сегодняшний день существует большое количество нормативных документов, регламентирующих лабораторные исследования. Общим для всех видов лабораторий и нормативных документов является необходимость организации эффективной системы менеджмента качества (СМК) лабораторий жизненного цикла ЛС. Целью данного обзора является анализ подходов к регулированию качества лабораторных исследований отечественных ЛС и рассмотрение наиболее эффективной модели СМК, фундаментальной для всех видов лабораторий жизненного цикла ЛС.

Заключение. Система качества лабораторных исследований служит базовым инструментом для достижения конечной цели – клинической ценности ЛС – и призвана гарантировать минимизацию рисков для пациентов. При этом каждый этап жизненного цикла ЛС обеспечивает решение конкретной задачи на пути к этой цели, что необходимо учитывать при построении СМК в каждом из видов лабораторий. Спектр нормативных документов и систем внешней оценки (аккредитация, сертификация, инспекционный контроль и др.) в сфере отечественных лабораторных исследований достаточно многообразен. В связи с этим лаборатории целесообразно выстроить гармоничную СМК, основанную на приоритетах в соответствии с целями и задачами. Наиболее эффективным методом для построения такой системы является модель интегральной (интегрированной) системы менеджмента.

Ключевые слова: лабораторные исследования, система качества, надлежащие фармацевтические практики, качество лекарственных средств

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. И. Селезнева, В. А. Смирнов, В. В. Горячкин провели комплексный анализ нормативно-правовой документации и научной литературы зарубежных и отечественных авторов. В. Н. Шестаковым, С. В. Поляковым, Н. Н. Чадова и Р. А. Абрамович были изучены и систематизированы подходы к организации СМК лабораторий жизненного цикла ЛС и предложена оптимальная фундаментальная модель СМК.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке ФБУ «ГИЛС и НП».

Для цитирования: Селезнева А. И., Смирнов В. А., Горячкин В. В., Чадова Н. Н., Поляков С. В., Шестаков В. Н., Абрамович Р. А. Интегрированная модель системы менеджмента качества лабораторных исследований лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(3):148–165. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-148-165>

The Integrated Model of Quality Management System of Laboratory Studies of Medicines (Review)

Arina I. Selezneva^{1*}, Vladimir A. Smirnov¹, Vyacheslav V. Goryachkin¹,
Nataliya N. Chadova¹, Sergey V. Polyakov¹, Vladislav N. Shestakov¹, Rimma A. Abramovich²

¹ State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Arina. I. Selezneva. E-mail: selezneva@gilsinp.ru

ORCID: Arina. I. Selezneva – <https://orcid.org/0000-0002-5281-1169>; Vladimir. A. Smirnov – <https://orcid.org/0000-0002-7206-3313>;
Vyacheslav. V. Goryachkin – <https://orcid.org/0000-0002-1069-8647>; Nataliya. N. Chadova – <https://orcid.org/0000-0002-9132-1015>;
Sergey. V. Polyakov – <https://orcid.org/0000-0003-4234-1156>; Vladislav. N. Shestakov – <https://orcid.org/0000-0002-7929-4982>;
Rimma. A. Abramovich – <https://orcid.org/0000-0003-1784-881X>.

Received: 18.05.2021

Revised: 18.08.2021

Published: 25.08.2021

© Селезнева А. И., Смирнов В. А., Горячкин В. В., Чадова Н. Н., Поляков С. В., Шестаков В. Н., Абрамович Р. А., 2021

© Selezneva A. I., Smirnov V. A., Goryachkin V. V., Chadova N. N., Polyakov S. V., Shestakov V. N., Abramovich R. A., 2021

Abstract

Introduction. The publication is devoted to the role of laboratory research in ensuring the quality of domestic medicines and is a review and analysis of regulatory documents and current publications on this topic.

Text. A number of different types of laboratories are involved in Drug life cycle and ensuring their effectiveness and safety. Today there are a large number of regulations governing laboratory research. Common to all types of laboratories and regulatory documents is the need to organize an effective quality management system (QMS) for the drug life cycle laboratories. The aim of this review is to analyze approaches to regulating the quality of laboratory research of domestic drugs and to consider the most effective QMS model, which is fundamental for all types of laboratories in the life cycle of drugs.

Conclusion. The laboratory research quality system serves as a basic tool for achieving the ultimate goal - the clinical value of drugs and is designed to ensure that risks for patients are minimized. At the same time, each stage of the drug life cycle provides a solution to a specific problem on the way to this goal, which must be taken into account when building a QMS in each type of laboratory. The range of regulatory documents and external assessment systems (accreditation, certification, inspection control, etc.) in the field of domestic laboratory research is quite diverse. In this regard, it is advisable for the laboratory to build a harmonious QMS based on priorities in accordance with the goals and objectives. The most effective method for building such a system is an integrated management system model.

Keywords: laboratory research, quality system, good pharmaceutical practices, drug quality

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Arina I. Selezneva, Vladimir A. Smirnov, Vyacheslav V. Goryachkin conducted a comprehensive analysis of regulatory documents and scientific literature of foreign and domestic authors. Vladislav N. Shestakov, Sergey V. Polyakov, Nataliya N. Chadova, Rimma A. Abramovich the approaches to organizing the QMS of the drug life cycle laboratories have been studied and systematized, and an optimal fundamental model of the QMS has been proposed.

Acknowledgment. This work was carried out with the support of FSI «State Institute of Drugs and Good Practices».

For citation: Selezneva A. I., Smirnov V. A., Goryachkin V. V., Chadova N. N., Polyakov S. V., Shestakov V. N., Abramovich R. A. The integrated model of quality management system of laboratory studies of medicines. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):148–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-148-165>

ВВЕДЕНИЕ

Организации фармацевтической системы менеджмента качества (ФСМК) на производстве лекарственных средств (ЛС) уделяется большое внимание, во многом благодаря жесткому внешнему регулированию и контролю. При этом организация системы качества лабораторий также занимает особое место в формировании фундамента качества ЛС. На протяжении жизненного цикла ЛС выполняется большое количество лабораторных исследований. Так, создание новой молекулы и/или новой лекарственной формы непременно сопровождается лабораторными исследованиями механизма его действия, эффективности и безопасности, аналитическими исследованиями, разработкой новой технологии. На этапе клинических испытаний от достоверности и качества лабораторных исследований зависит здоровье пациентов. В процессе производства и после выпуска в гражданский оборот, качество лекарственного средства непрерывно контролируется лабораторными методами анализа. Таким образом, лабораторные исследования красной нитью проходят через весь жизненный цикл ЛС и обеспечивают его эффективность, безопас-

ность и качество. Ключевую роль в достижении этой цели играет подход к организации системы менеджмента качества (СМК) лаборатории. Внешний контроль и регулирование качества лабораторных исследований представляет гораздо более сложную систему, нежели производство ЛС. Целью данного обзора является анализ подходов к регулированию качества лабораторных исследований отечественных ЛС и рассмотрение наиболее эффективной модели СМК, фундаментальной для всех видов лабораторий жизненного цикла ЛС.

Виды лабораторий в жизненном цикле лекарственных средств

Жизненный цикл ЛС это путь ЛС от идеи до вывода ЛС из оборота. На этом пути условно можно выделить несколько ключевых этапов и соответствующих им видов лабораторий (рисунок 1, таблица 1).

На каждом из этапов жизненного цикла отдельный вид лабораторий выполняет задачи для достижения общей цели – обеспечения клинической ценности, безопасности и качества ЛС (таблица 1).



Рисунок 1. Виды лабораторий на этапах жизненного цикла ЛС

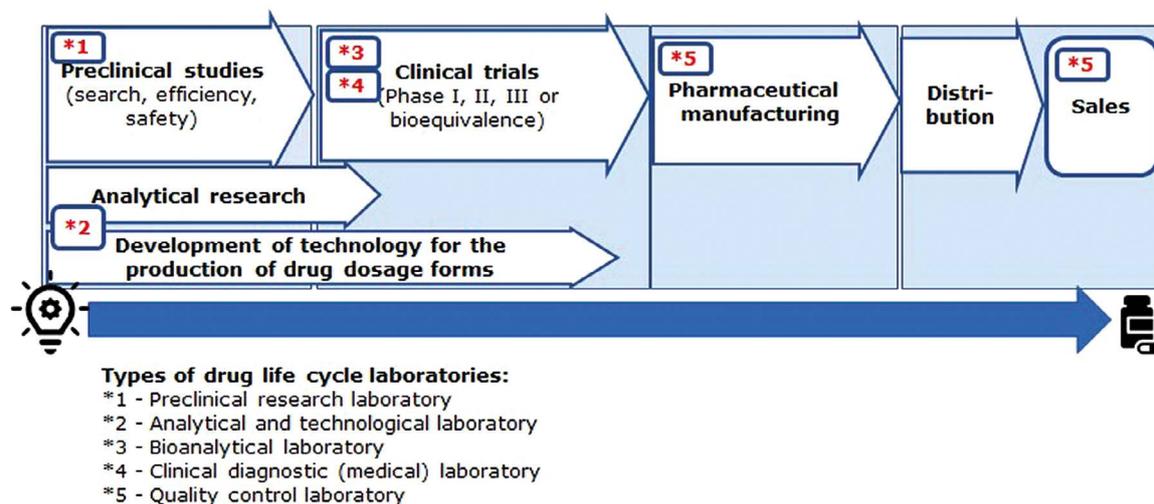


Figure 1. Types of laboratories at the stages of the drug life cycle

Таблица 1. Виды и задачи лабораторий на этапах жизненного цикла ЛС

Table 1. Types and tasks of laboratories at the stages of the drug life cycle

№	Вид лаборатории* Type of laboratory*	Этап жизненного цикла ЛС Stage of drug life cycle	Выполняемые задачи Tasks to be performed
1	2	3	4
1	Доклиническая исследовательская лаборатория Preclinical Research Laboratory	<ul style="list-style-type: none"> Фундаментальные исследования (поиск молекулы). Оценка безопасности на животных с целью инициации клинической разработки Basic research (search for a molecule); Safety research in animals to initiate clinical trials 	<ul style="list-style-type: none"> Выбор перспективных кандидатов в ЛС, прогноз эффективных и безопасных доз в поисковом эксперименте. Определение токсикологического профиля ЛС (токсические и неблагоприятные эффекты при длительном применении, мутагенность, генотоксичность, влияние на плод и репродуктивную систему и т. д.). Определение диапазона безопасных и эффективных доз на экспериментальных животных с целью экстраполяции в клинические испытания Selection of promising candidates for drugs, prediction of effective and safe doses in a search experiment. Characteristics of the toxicological profile of drugs (toxic and adverse effects with prolonged use, mutagenicity, genotoxicity, effects on the fetus and the reproductive system, etc.). Determination of the range of safe and effective doses in experimental animals for the purpose of extrapolation to clinical trials

№	Вид лаборатории* Type of laboratory*	Этап жизненного цикла ЛС Stage of drug life cycle	Выполняемые задачи Tasks to be performed
1	2	3	4
2	Аналитическая и технологическая лаборатория Analytical and technological laboratory	Разработка Drug development	<ul style="list-style-type: none"> Разработка состава ЛС, проект и обоснование спецификаций. Разработка и валидация аналитических методов контроля. Разработка технологии получения препаратов, НТД на ЛС и трансфер технологии на производственную площадку. Разработка методик контроля качества субстанций и ЛС: <ul style="list-style-type: none"> – изучение стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; – входной контроль качества сырья, вспомогательных веществ и реактивов; – контроль качества промежуточных продуктов и полупродуктов, образующихся в процессе производства ЛС; – установление условий и сроков хранения субстанций и лекарственных препаратов Development of the composition of drugs, design and justification of specifications. Development and validation of analytical control methods. Development of technology for obtaining drugs, NTD on drugs and transfer of technology to the production site. Development of methods for quality control of substances and drugs: <ul style="list-style-type: none"> – study of the stability of pharmaceutical substances and medicinal products; – incoming quality control of raw materials, excipients and reagents; – quality control of intermediate products and intermediates formed during the production of medicines; – establishment of conditions and terms of storage of substances and medicinal products
3	Биоаналитическая лаборатория Bioanalytical laboratory	Клинические испытания Clinical trials	<ul style="list-style-type: none"> Разработка и валидация биоаналитических методик для определения фармакокинетики ЛС. Определение фармакокинетических свойств ЛС, в т. ч. токсикокинетики, биодоступности/биоэквивалентности и др. Development and validation of bioanalytical methods for determining the pharmacokinetics of drugs. Determination of the pharmacokinetic properties of drugs, incl. toxicokinetics, bioavailability/bioequivalence, etc.
4	Клинико-диагностическая (медицинская) лаборатория Clinical diagnostic (medical) laboratory	Клинические испытания Clinical trials	<p>Оценка безопасности и переносимости, а также эффективности ЛС на основании динамического клинического наблюдения за объективными данными состояния добровольцев (клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования и др.)</p> <p>Assessment of the safety and tolerability, as well as the effectiveness of drugs based on dynamic clinical observation of objective data on the condition of volunteers (clinical analysis of blood, urine, biochemical studies, etc.)</p>
5	Лаборатория контроля качества ЛС Drug quality control laboratory	<ul style="list-style-type: none"> Производство ЛС. Пострегистрационный этап (выборочный контроль качества ЛС уполномоченными органами) Drug manufacturing. Post-registration stage (selective quality control of medicines by authorized authorities) 	<ul style="list-style-type: none"> Отбор проб, оценка соответствия нормативной документации (спецификациям), процедуры организации, документирования и выпуска, гарантирующие проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие то, что исходные и упаковочные материалы не разрешены для использования, а продукция – для реализации и поставки до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям. Подтверждение соответствия ЛС (посредством выборочного контроля) требованиям фармакопейной статьи либо, в случае ее отсутствия, нормативной документации Sampling, assessment of compliance with regulatory documents (specifications), procedures for organizing, documenting and releasing, ensuring that the necessary tests are carried out, and also ensuring that starting and packaging materials are not authorized for use, and products are not for sale and delivery until then, until their quality is found to be in compliance with the established requirements. Confirmation of drug compliance (through sampling) with the requirements of the Pharmacopoeia Monograph or, in its absence, regulatory documentation

Примечание. * Понятие «Испытательная лаборатория» требует отдельного обсуждения. В данной статье мы отказались от использования этого термина, так как в большинстве случаев он трактуется в профессиональной литературе неоднозначно. Однако для внесения ясности приводим краткую справку о возникновении и значении данного термина.

Note. * The concept of "Testing laboratory" requires a separate discussion. In this article, we refused to use this term, since in most cases it is interpreted ambiguously in professional literature. However, for the sake of clarity, we provide a brief summary of the origin and meaning of this term.

Термин «**Испытательная лаборатория**» в отечественных нормативных документах берет свои корни из сферы технического регулирования, где впервые употребляется в серии документов «СДА» [1–3]. Серия нормативных документов «СДА» описывает термины и правила в единой системе оценки соответствия в области промышленной, экологической безопасности, безопасности в энергетике и строительстве.

В СДА-06-2009 представлено базовое определение понятия «**Испытательная лаборатория (ИЛ)**» – орган по оценке соответствия, аккредитованный для проведения испытаний».

Следующее упоминание данного термина (более расширенное) представлено в СДА-15-2009 [3]:

«**Испытательная лаборатория (ИЛ)**:

- орган по оценке соответствия, аккредитованный для проведения испытаний;
- орган по оценке соответствия, который осуществляет один или несколько из следующих видов деятельности:
 - испытания;
 - калибровка;
 - отбор образцов, связанный с последующими испытаниями или калибровкой».

Примечательно, что в СДА-15-2009 наряду с понятием ИЛ, также представлен термин «**Аналитическая лаборатория (АЛ)**» – орган по оценке соответствия, аккредитованный для проведения качественного и количественного анализа различных компонентов в природных и промышленных объектах».

При этом в ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» [4] определение термина «**Испытательная лаборатория**» отсутствует, но введен термин «**Лаборатория**» – орган, который осуществляет один или несколько из следующих видов деятельности:

- испытания;
- калибровка;
- отбор образцов, связанный с последующими испытаниями или калибровкой».

В виду того, что ИЛ в основополагающих документах определена как орган по оценке соответствия, необходимо уточнить значение данного понятия, которое установлено ГОСТ ISO/IEC 17000-2012 [5] (п. 2.1), а также упоминается в документах серии СДА следующим образом:

Оценка соответствия – доказательство того, что заданные требования к продукции, процессу, системе, лицу или органу, выполнены. Согласно п. 0.5 ГОСТ ISO/IEC 17000-2012, понятие «оценка соответствия» связано с выражением «выполнение заданных требований», а не с более широким понятием «соответствие». «**Заданное требование** (п. 3.1 ГОСТ ISO/IEC 17000-2012) – это заявленная потребность или ожидание. Заданные требования могут быть установлены нормативными документами, такими как регламенты, стандарты и технические условия». Согласно ГОСТ ISO/IEC 17000-2012: «Оценка

соответствия связана с такими областями, как системы менеджмента, метрология, стандартизация и статистика».

В Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [6] термин ИЛ употребляется 2 раза (статьи 36 и 52). И в том, и в другом случае данный термин употребляется в контексте оценки соответствия ЛС установленным требованиям, которая осуществляется в лабораториях контроля качества ЛС.

При этом в п. 3 статьи 11 61-ФЗ указываются виды организаций, допустимые для проведения доклинических исследований (ДКИ): «Для организации и проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения разработчики лекарственных средств могут привлекать научно-исследовательские организации, образовательные организации высшего образования, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования».

В связи с этим лаборатории, выполняющие научные исследования и доклинические исследования безопасности, нельзя в полной мере назвать испытательными лабораториями, так как данные исследования не являются деятельностью по оценке соответствия. Данный вид лабораторий выполняет исследования веществ, свойства которых зачастую заведомо неизвестны. Целью ДКИ является определение данных свойств. В процессе ДКИ определяют токсические эффекты и дозы, эффективную терапевтическую дозу и другие параметры вещества. Таким образом, доклиническая лаборатория является исследовательской в отличие, например, от лаборатории контроля качества, которая проводит оценку соответствия уже установленным требованиям.

Этот факт подтверждается и п. 7 части II Решения ЕЭК № 81 (Правила GLP), где вместо термина «Испытательная лаборатория» в глоссарии приведен термин «**Исследовательская организация (испытательный центр) (test facility)**» – лаборатория (организация), имеющая необходимую материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств в соответствующей области» [7].

Требуется разъяснения и применимость термина «Испытательная лаборатория» к биоаналитическим лабораторным исследованиям, а также к аналитическим и технологическим лабораториям на этапе фармацевтической разработки. В случае, когда свойства вещества и требования к нему заведомо неизвестны, деятельность лаборатории является исследовательской в отличие от деятельности испытательных лабораторий, основной целью которых, согласно нормативным документам, является оценка соответствия заданным требованиям.

Таким образом, термин «Испытательная лаборатория» наиболее всего применим только к одному виду лабораторий жизненного цикла ЛС – лабораториям

контроля качества. В отношении других видов лабораторий применение данного термина требует уточнения, также как и степень применимости к ним требований соответствующих нормативных документов (в частности, ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025).

Обеспечение качества на этапе разработки лекарственного средства

Создание нового ЛС начинается с поисковых исследований «кандидатов» в ЛС, для которых еще предстоит разработать оптимальную лекарственную форму и состав вспомогательных веществ. Поэтому параллельно с поисковыми доклиническими исследованиями начинаются также и работы в аналитической и технологической лабораториях. Данный комплекс работ представляет собой этап разработки ЛС. Согласно закону № 61-ФЗ гл. 5, ст. 10, п. 1: «Разработка лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов» [6].

Следует отметить, что этап разработки ЛС является наиболее наукоемким из всех последующих этапов жизненного цикла ЛС. Именно на этом этапе разработчики получают первые базовые знания об эффективности и безопасности, физико-химических свойствах лекарственного вещества, технологических аспектах готовой лекарственной формы, разрабатываются аналитические методики. На этом этапе закладывается фундамент качества будущего ЛС.

Научные исследования этапа разработки ЛС предполагают широкий диапазон ожидаемых результатов, а иногда и отсутствие таковых. Это отличает лабораторные исследования на этапе разработки ЛС от лабораторных исследований контроля качества, биоэквивалентности и клинической лабораторной диагностики, где результаты сравниваются с заведомо известными величинами (фармакопейная статья, спецификация, нормативы показателей). Видимо поэтому мировое фармацевтическое сообщество ведет многолетние споры по вопросам регулирования этапа разработки ЛС. Часть экспертов утверждают, что регулирование и требования к обеспечению качества на этапе разработки ЛС должны быть более гибкими, чем на последующих этапах, чтобы обеспечить пространство для научных открытий. При этом многие авторы [8–10] акцентируют внимание на обеспечении качества процессов разработки ЛС и считают необходимым более системный подход к этому этапу. Такой подход может включать анализ предшествующих знаний, результаты исследований с использованием планирования, использование управления рисками для качества и использование управления знаниями на протяжении всего жизненного цикла продукта. Данный системный подход был сформулирован как концепция «Качества благодаря дизайну» (Quality

by Design, QbD) [11, 12] и представлен в 2005 году на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации ЛС для человека (International Conference on Harmonization, ICH) в Руководстве по фармацевтической разработке ICH Q8(R2) [13]. Следом за Руководством ICH Q8 (R2), были разработаны ICH Q9 «Управление рисками для качества» [14] и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» [15]. Эти три руководства позиционировались как неотъемлемые части одного целого – подхода к созданию нового ЛС с позиций качества.

Согласно современным положениям, принятым в странах с развитой фармацевтической индустрией, этап разработки ЛС призван реализовывать принципы **спланированного качества**. Принцип Quality by Design (QbD) полностью отражает данные принципы. Спланированное качество обеспечивает «системный подход к разработке, основанный на надежных научных данных и управлении рисками для качества продукции, который начинается с определения целей и уделяет особое внимание пониманию продукта и технологического процесса, а также контролю последнего» [11, 12]. Только с позиций спланированного качества разработка ЛС может являться своеобразным гарантом производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов [16].

Для реализации принципов QbD был предложен ряд методов. В частности, в самом начале этапа разработки ЛС, в поисковых исследованиях, для реализации QbD как в исследовательских, так и в промышленных условиях были внедрены методы математического моделирования. Среди них наиболее широко используется метод Design of Experiments (DoE) [17].

Несмотря на наличие международных руководств и стандартов, в России этап разработки ЛС является наименее систематизированным из всех этапов жизненного цикла ЛС. На практике систематизация этапа разработки ЛС осложняется тем, что он начинается с момента поиска молекулы, продолжается вплоть до клинических испытаний и может занимать от 6 до 12 лет. При этом в этапе разработки ЛС участвуют целых 3 вида лабораторий: доклиническая, аналитическая и технологическая.

Доклинические исследования (ДКИ) на этапе разработки ЛС носят поисковый характер и напрямую не подпадают под требования Good laboratory practice (GLP), предъявляемые к предрегистрационным исследованиям. Как правило, ДКИ этапа разработки ЛС выполняются в рамках научно-исследовательских работ (НИР). Требования и контроль к выполнению НИР осуществляет непосредственный заказчик данной работы. Внешнее регулирование качества поискового этапа отсутствует, за исключением требований, предъявляемых к оформлению результатов НИР [18]. Однако результаты поискового этапа являются основой для выбора наиболее эффективного и безопасного «кандидата» в ЛС. Ошибка на данном этапе может стоить как минимум финансовых и временных потерь, как максимум – здоровья и безопасности пациентов на этапах клинических испытаний. Существует

ряд рекомендаций и руководств по выполнению поисковых исследований, большинство из которых составляют понятие «Good research practice» [19, 20]. Однако данная система носит рекомендательный характер, система регулирования не сформирована, поэтому качество поисковых исследований полностью зависит от уровня ответственности и компетентности их исполнителя и заказчика.

Аналитическая и технологическая лаборатории выполняют разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов. Принципы работы аналитической лаборатории схожи с таковыми принципами лаборатории контроля качества. Поэтому к данным лабораториям могут применяться требования идентичные лабораториям контроля качества (см. раздел «Организация СМК лабораторий контроля качества»). Однако функционал аналитической лаборатории на этапе разработки ЛС шире такового лаборатории контроля качества, где основной целью является оценка соответствия фармакопейной статье или спецификации. В процессе разработки нового ЛС аналитические лаборатории выполняют исследования, позволяющие подготовить проекты нормативной документации (спецификации, ФСП и др.), а затем оценить соответствие наработанных опытных образцов нового ЛС на соответствие данной документации. Внешний контроль и регулирование качества работ аналитической и технологической лабораторий на этапе разработки ЛС в России отсутствуют.

Разработка ЛС является междисциплинарным процессом, в котором используются достижения смежных областей науки: геномики, протеомики, биохимии, молекулярной биологии, медицины, фармакологии, компьютерного моделирования. В связи с чем особую актуальность приобретает необходимость четкой регламентации профессиональных компетенций специалистов, участвующих во всех этапах жизненного цикла ЛС [21].

Таким образом, наличие системы менеджмента качества, основанной на актуальных международных стандартах и высокий уровень внедрения данной системы, являются показателями компетентности работы доклинических, аналитических и технологических лабораторий. Данные факторы могут рассматриваться как критерии выбора поставщика услуг для спонсоров, а также маркеры для рейтинга соответствующих видов лабораторий.

Для создания интегральной системы менеджмента качества в доклинических, аналитических и технологических лабораториях целесообразно использовать принципы, отраженные в ICH Q8 (QbD), ICH Q9, ICH Q10, Good research practice и GLP, а также базовые принципы менеджмента качества ИСО 9001 [22]. Эффективность практического применения, созданной на базе данных стандартов интегральной системы менеджмента качества, обеспечит наиболее высокий уровень качества лабораторных исследований ЛС в целом.

Обеспечение качества на этапе доклинических исследований

Доклинические исследования (ДКИ) выполняются с целью выбора оптимальных кандидатов в ЛС, поиска эффективных и безопасных доз для применения у человека. Как уже было описано в предыдущем разделе, ДКИ осуществляются и на этапе разработки ЛС (поисковые исследования), однако основная часть ДКИ приходится на этап оценки безопасности на животных с целью инициации клинической разработки. На этом этапе ДКИ должны быть выполнены в строгом соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP). Требования к работе лабораторий, осуществляющих ДКИ, установлены в нормативных актах Евразийского экономического союза [7], в законе № 61-ФЗ (глава 5, ст. 11) [6], а также в документах OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring [23]. ДКИ осуществляются с использованием тест-систем: клетки и ткани, лабораторные животные и др.

В сравнении с процессами производства ЛС, где активно используются системы управления, включая фармацевтическую систему качества (ФСК) [24], которые отличаются высокой степенью нормативного регулирования, деятельность в области ДКИ менее регламентирована. На взгляд ряда авторов, это существенно повышает риски невыполнения основной задачи – получения доказательств безопасности, качества и эффективности ЛС – и актуализирует проблему внедрения менеджмента риска в представленную сферу деятельности [25].

Активное внедрение СМК российскими доклиническими лабораториями началось с 2016 года, с момента появления Решения ЕЭК № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств». Причиной ускорения процесса внедрения СМК в доклинических лабораториях, вероятно, явилось то, что Решение ЕЭК № 81 является обязательным к исполнению и подробно регламентирует систему обеспечения качества для доклинических лабораторий. Но несмотря на его введение, среди доклинических лабораторий отсутствует единое понимание организации СМК.

Ведущими отечественными доклиническими лабораториями были предприняты попытки проанализировать отечественные и международные регламентирующие документы в сфере управления качеством и создать на их основании свою эффективную СМК. Большинство из них в качестве базиса для построения СМК были взяты принципы стандарта ISO 9001 [25–27]. Большой вклад в разъяснение принципов СМК в доклинических лабораториях внесли ГОСТы 33044-2014 [28] и 31883-2012 [29], которые являются переводом аутентичных зарубежных руководств о правилах GLP и обеспечении качества ДКИ в соответствии с данными правилами.

С целью создания эффективной СМК рядом авторов были также рассмотрены подходы к менеджменту

качества с позиций управления рисками [30]. Другими авторами была рассмотрена целесообразность создания в доклинической лаборатории системы управления, интегрирующей подходы СМК, менеджмент рисков, а также системы управления охраной труда (СУОТ) [25].

Подобные аналитические статьи стали появляться в отечественных изданиях преимущественно последние 5 лет, однако их количество пока невелико. Несмотря на заинтересованность и теоретическую проработку подходов к внедрению СМК [31], с практической точки зрения доклиническим лабораториям предстоит большая работа в этой сфере.

Обеспечение качества в биоаналитической лаборатории

Биоаналитическая лаборатория «вступает в игру» на этапе клинических испытаний ЛС. В связи с чем к данному виду лабораторий применимы требования Правил надлежащей клинической практики (Решение ЕЭК № 79) [32], где в общих чертах описывается необходимость обеспечения и контроля качества, однако в основном речь идет о клинико-диагностических лабораториях. В настоящее время в России проводятся преимущественно исследования воспроизведенных ЛС. В связи с чем большую часть работ биоаналитической лаборатории составляют работы в рамках исследований биоэквивалентности, к которым применимы правила Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (Решение ЕЭК № 85 от 3 ноября 2016 г.) [33]. В частности, наиболее подробно правила работы биоаналитических лабораторий представлены в Приложении N 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов» Решения ЕЭК № 85.

Однако в данных документах описаны частные вопросы, не раскрывающие методологию организации СМК в биоаналитической лаборатории. В определенной степени, к данному виду лабораторий, может быть применен ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» [4].

Следует отметить, что исследования биоэквивалентности составляют лишь часть работ биоаналитической лаборатории. Ее задачами являются определение фармакокинетических свойств ЛС (ADMET: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) с последующей разработкой и валидацией биоаналитических методик для определения фармакокинетики ЛС. Помимо исследований биоэквивалентности (где параметры фармакокинетики референтного препарата заведомо известны), биоаналитическая лаборатория выполняет исследовательскую работу, в результате которой определяет ранее неизвестные параметры. Следовательно, так же как и доклиническая, и в отличие от лаборатории контроля качества,

биоаналитическая лаборатория не является организацией по оценке соответствия.

Ведущими экспертами отмечаются пробелы в регулировании качества биоаналитических исследований в России [34]: «В то время как ДКИ безопасности в целом регулируются согласно правилам GLP, то требования к биоаналитическим исследованиям в России не регламентированы. Спонсоры могут потребовать от лабораторий сертификаты GMP, GCP, GLP, сертификат ИСО 9001 или аккредитацию по ГОСТ 17025. Наиболее крупные ведущие лаборатории сертифицируются добровольно. Однако государственное регулирование для биоаналитических лабораторий отсутствует. В то время как в Европе и Америке биоаналитические лаборатории инспектируются регулярно [35]. И при обнаружении существенных несоответствий регулятор может отозвать регистрационное удостоверение». В докладе Василия Казей «К вопросу об обеспечении прозрачности и контроля КИ/БЭ дженериков» [36] были рассмотрены случаи фальсификации данных в ряде биоаналитических лабораторий, когда плазма крови разливалась на 2 пробирки и выдавалась за образцы двух этапов исследования, а также случаи, когда референтный препарат давали добровольцам на двух этапах исследования, заменяя им исследуемый препарат. Отмеченные авторами случаи ставят под сомнение подход к понятию качества биоаналитических исследований в России в целом.

Несмотря на определенные расхождения, в мировом сообществе принято считать, что биоаналитический этап клинических исследований должен регулироваться правилами GLP с некоторыми уточнениями [35, 37]. Как описано в EMA Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples [38]: «В отсутствие какого-либо исчерпывающего руководства, изданного регуляторными или контрольными органами для лабораторий, осуществляющих анализ и оценку образцов из клинических исследований, некоторые лаборатории применяют принципы GLP. Ряд аспектов GLP применимы к анализу клинических образцов. Однако следует отметить, что сфера применения GLP разработана для ДКИ и, следовательно, не принимает во внимание все вопросы, которые могут повлиять на безопасность и права субъектов клинического исследования».

По открытым данным в России ежегодно проводится более 300 исследований биоэквивалентности. Важнейшим условием получения достоверных результатов данных исследований является контроль за качеством как на этапе планирования, так и на всех этапах выполнения данных исследований [39, 40].

Таким образом, для построения СМК биоаналитических лабораторий, также как и для доклинических, в отсутствие четкой регламентации, необходим комплексный подход к нормативным документам. Эффективным решением данного вопроса может явиться интегральная СМК.

Обеспечение качества в клиничко-диагностической лаборатории

Клиничко-диагностические лаборатории в жизненном цикле ЛС выполняют функцию мониторинга объективных данных состояния добровольцев на этапе клинических испытаний (клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования и др.). Такую лабораторию следует рассматривать как неотъемлемого участника жизненного цикла ЛС, так как этот вид лабораторий дает основания для выводов об эффективности и безопасности ЛС на этапах клинических испытаний. К данному виду лабораторий применимы требования надлежащей клинической практики (GCP), а также отчасти могут применяться и GLP. Однако ввиду «разрыва» в нормативном регулировании между GLP и GCP Ассоциацией качества исследований (RQA) в 2003 г. было предложено руководство по устранению этого разрыва [41]. На основании этого предложения Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела понятие Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), призванное стать ценным инструментом для улучшения и обеспечения качества лабораторной практики в клинических испытаниях, надежности, качества и целостности работы и результатов клинических испытаний [42, 43].

Согласно Правилам надлежащей клинической практики (GCP, Решение ЕЭК № 79) [32], с момента начала клинических испытаний ответственность за качество, достоверность и целостность данных возлагается на спонсора исследования, а функционально – на монитора. При этом такие лаборатории преимущественно работают как подрядные организации и выполняют большое количество других функций, помимо клинических испытаний ЛС, что усложняет оценку функционирования их СМК со стороны спонсора.

Один из основных нормативных документов, используемых клиничко-диагностическими лабораториями, это ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности». Данный ГОСТ основан на ИСО/МЭК 17025 [4] и ИСО 9001 [22] и служит инструментом лабораторий для разработки собственных СМК и для оценки собственной компетентности [44].

Описание требований к СМК клиничко-диагностической лаборатории также содержится в ГОСТ Р 53022-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований» [45], ГОСТ Р 53079-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований» [46] и ГОСТ Р 53133-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований» [47].

ГОСТ Р 53079-2008 устанавливает правила организации системы управления качеством, включая систему административного управления и документаци-

ии, регламентирующей деятельность клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций всех форм собственности.

ГОСТ Р 53133-2008 подробно описывает внутрилабораторный контроль качества в системе управления качеством клинических лабораторных исследований и комплексную систему контроля качества клинических лабораторных исследований.

ГОСТ Р ИСО 15189-2009, ГОСТ Р ИСО 53079-2008 и ГОСТ Р ИСО 53022-2008, уточняющие внедрение ГОСТ Р ИСО 9001 в лабораторной медицине, представляют инструмент для эффективного управления ключевыми процессами [22, 44–46]. основополагающим документом клиничко-диагностической лаборатории является «Руководство по качеству» [22, 46].

Обилие нормативных документов, регламентирующих СМК клиничко-диагностических лабораторий, по мнению представителей отрасли, обуславливает затруднения в правильной организации их СМК [48].

В ряде стран ЕАЭС [49] отмечается низкая осведомленность специалистов о базовых требованиях к СМК. Так, согласно данным социологического опроса специалистов клиничко-диагностических лабораторий Казахстана (110 респондентов) 39,1 % всех опрошенных не знают основные нормативные документы, регламентирующие работу клиничко-диагностических лабораторий.

Основная трудность, с которой сталкиваются клиничко-диагностические лаборатории, состоит в понимании того, каким образом на практике в конкретной организации внедрить систему управления качеством [50]. С этой целью ВОЗ было утверждено руководство в виде веб-сайта «Инструмент поэтапного внедрения качества в лаборатории» (ПВКЛ) [51, 52]. Данный инструмент призван помочь лабораториям эффективно внедрить систему управления качеством.

О. В. Лянг и соавторы утверждают, что в России нет национальной системы оценки соответствия стандартам качества (ни обязательной, ни добровольной) для медицинских организаций и лабораторий, что очень усложняет внедрение системы управления качеством. Решением сложившейся ситуации некоторые эксперты видят внедрение системы аккредитации медицинской деятельности или изменение лицензионных требований (например, с введением предварительных и проверочных требований) и организацию системы подготовки и оценки экспертов по ГОСТ Р ИСО 15189 [50].

Система аккредитации предполагает, как правило, оценку соответствия каждому отдельно взятому нормативному документу. При этом СМК представляет собой сложную систему, основанную на целом комплексе регламентирующих стандартов. Аккредитация на соответствие каждому из них потребует от лабораторий большого расхода временных и финансовых ресурсов. В связи с чем в данном случае, так же как и с

другими видами лабораторий, целесообразно рассмотреть интегральную модель СМК.

Следует акцентировать, что основным результатом лабораторных исследований в рамках жизненного цикла ЛС являются данные эффективности, безопасности и фармакокинетики ЛС. А основными критериями качества деятельности лаборатории являются прозрачность, достоверность и целостность данных, что и является главной целью СМК лаборатории.

Организация СМК лабораторий контроля качества

Лаборатории контроля качества (КК) занимают особое место в жизненном цикле ЛС. Этот вид лабораторий обязательно присутствует на производстве ЛС (в составе отдела КК) и уже на этапе реализации ЛС (внешние лаборатории КК). Данные лаборатории являются «гарантами и смотрителями» выпуска и оборота качественных и безопасных ЛС.

По характеру выполняемых задач (см. таблицу 1) лаборатории КК можно в полной мере отнести к организациям, осуществляющим оценку соответствия, и характеризовать этот вид лабораторий термином «испытательная лаборатория». Требования к данным видам лабораторий представлены в ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 [4]. Данный ГОСТ тесно связан с другими нормативными документами системы ISO/IEC. В нем описано, что система менеджмента лаборатории как минимум должна предусматривать: документацию системы менеджмента, управление документами системы менеджмента, управление записями, действия, связанные с рисками и возможностями, улучшения, корректирующие действия, внутренние аудиты и анализ со стороны руководства. При этом ГОСТ 17025-2019 утверждает, что лаборатория, которая установила и поддерживает систему менеджмента в соответствии с требованиями ISO 9001 и способна подтверждать и демонстрировать постоянное выполнение требований разделов 4–7 ГОСТа ISO/IEC 17025-2019, демонстрирует готовность выполнять требования, обозначенные выше. Таким образом, основу требований к СМК лабораторий КК составляет ГОСТ Р ИСО 9001-2015 [22].

Однако помимо серии ГОСТов ISO/IEC, к лабораториям контроля качества в полной мере применимы и правила надлежащих фармацевтических практик (GxP). Так, в Решении ЕЭК № 77 (Правила надлежащих производственных практик, GMP) [53] контролю качества ЛС уделено особое внимание. К лабораториям контроля качества применимы условия фармацевтической системы качества, описанные в главе 1 части 1 Правил GMP ЕАЭС. Кроме этого, в Правилах GMP появляется понятие «**Надлежащая лабораторная практика контроля качества**», а в главе 6 настоящих правил описываются принципы данной практики.

Следует отметить, что для внешних лабораторий КК и лабораторий КК на производстве фактически применимы общими принципами устройства СМК.

Контроль качества лекарственных средств устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении в соответствии с Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» [6] и «О защите прав потребителей» [54]. Для оценки технического уровня производства и качества лекарственных средств ВОЗ была создана «Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле» [55].

В 2011 году с целью гармонизации и стандартизации требований к лабораториям КК на международном уровне ВОЗ разработала особое понятие GPCL: «Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories» [56, 57]. Данная практика отдельно описывает СМК для данного вида лабораторий. GPCL призвана создать сеть международных лабораторий контроля качества по единому стандарту. Эти рекомендации призваны быть основой для национальных правил многих стран мира с целью подтверждения достоверности и точности результатов испытаний.

Как видно из описания регулирования лабораторных исследований ЛС, нормативные требования к разным видам лабораторий существенно отличаются, при этом имеют общие основы. В этом случае эффективным решением представляется создание лабораториями интегральной (включающей в себя несколько подсистем) СМК, фундаментальную модель которой предложено рассмотреть в следующем разделе.

Модель эффективной СМК лабораторий жизненного цикла ЛС

Как видно из описания разнообразия нормативных требований, для создания эффективной системы качества лаборатории необходимо разработать и внедрить наиболее гармоничное сочетание подходов, что является непростой задачей для организации.

Потребность во внедрении нескольких разнонаправленных систем менеджмента стала появляться благодаря повышению уровня требований потребителей на насыщаемом мировом рынке. В результате, к началу нынешнего века многие организации как за рубежом, так и в странах ЕАЭС проявляют все больший интерес к интегральным системам менеджмента (ИСМ).

ИСМ – это система менеджмента, отвечающая требованиям двух или более стандартов систем менеджмента и функционирующая как единое целое. К числу наиболее актуальных стандартов, применяемых для формирования ИСМ, можно отнести стандарты ISO серии 14000 для системы экологического менеджмента, стандарты OHSAS (Occupational Health and Safe-

ty Assessment Series) серии 18000 для системы менеджмента промышленной безопасности и охраны труда, стандарт SA (Social Accountability) 8000 для системы социального и этического менеджмента. ИСМ чаще всего формируют на базе требований стандарта ISO 9001, а также с использованием разработанных на основе ISO серии 9000 стандартов для применения в конкретных отраслях. В построении ИСМ используются стандарты, базирующиеся на принципах HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) – анализ рисков и критические контрольные точки [58, 59] и, конечно, принципы надлежащих фармацевтических практик (GLP, GCLP, GCP, GMP, GPCL) [60].

Внедрение ИСМ, созданных с использованием требований разнонаправленных стандартов, в настоящее время является наиболее эффективным способом совершенствования управления организацией.

Следует отметить, что ИСМ все более востребованы среди отечественных организаций [61]. Однако на сегодня не существует единого стандарта, содержащего требования ни к самим ИСМ, ни к их аудиту и сертификации. Некоторые рекомендательные сведения об ИСМ содержатся в документах «Integrated Management System. Definition and Guidance on Structuring» (prepared by the Chartered Quality Institute Integrated Management Special Interest Group) [62], а также в PAS 99:2006 «Specification of common management system requirements as a frame-work for integration» [63]. Исходя из изложенного, целесообразно предположить, что на основе этих документов в скором времени будет разработан новый международный стандарт. Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время фаза интегрального менеджмента качества только зарождается, и ее научно-практическая методология для различных отраслей только формируется.

Помимо озвученных выше базовых принципов и стандартов, одним из фундаментов построения системы качества являются принципы управления рисками для качества [14]. По определению, представленному в ICH Q9 (часть 3): «Риск – это совокупность вероятности и тяжести последствий. Другими словами, критичность риска всегда определяется значением вероятности вреда, умноженного на значение тяжести его последствий».

Риск = Вероятность × Тяжесть последствий вреда.

Методология управления рисками в разных организациях может отличаться. Однако все методы оценки рисков основаны на последовательном определении потенциальных опасностей, связанных с объектом оценки («Что может случиться?»), выявлении вероятности их появления («Какова вероятность, что это произойдет?») и оценке возможных последствий («Каковы могут быть последствия?»). Т. е. независимо от применяемого метода мы получаем

ответ на каждый из трех ключевых вопросов, заявленных в ICH Q9. Ответы на эти вопросы приводят к значению риска, которое может быть выражено качественно (риск неприемлемый, серьезный или незначительный) или количественно (величина риска в баллах, таблица 2, рисунок 2) [64].

Таблица 2. Пример количественной оценки риска (в баллах)

Table 2. An example of a quantitative risk assessment (in points)

Вероятность (P) Probability (P)	Последствия вреда (S) Consequences of harm (S)	Риск (P × S) Risk (P × S)	Характеристика риска Risk profile		
			Неприемлемый Unacceptable	Серьезный Serious risk	Незначительный Minor risk
1–10	1–10	1–100	Более 30 More than 30	9–29	Менее 9 Less than 9

		Последствия вреда		
		Низкая	Средняя	Высокая
Вероятность	Низкая	Незначительный риск	Незначительный риск	Серьезный риск
	Средняя	Незначительный риск	Серьезный риск	Неприемлемый риск
	Высокая	Серьезный риск	Неприемлемый риск	Неприемлемый риск

Рисунок 2. Матрица рисков

		Consequences of harm		
		Low	Central	High
Probability	Low	Minor risk	Minor risk	Serious risk
	Central	Minor risk	Serious risk	Unacceptable
	High	Serious risk	Unacceptable	Unacceptable

Figure 2. Risk Matrix

В построении модели эффективной СМК любой лаборатории можно использовать наиболее удобные методы, в том числе и экстраполировать метод, описанный для одного вида лаборатории на другие виды.

Так, например, для клинично-диагностических (медицинских) лабораторий ВОЗ было утверждено Руководство поэтапного внедрения качества в лаборатории (ПКВЛ) [51, 52]. В данном руководстве подробно описаны этапы и уровни СМК, наглядно изображенные в виде пирамиды управления качеством (рисунок 3), а также представлены основные элементы системы качества (рисунок 4).

Данную методологию построения СМК можно с успехом использовать в работе всех видов лабораторий жизненного цикла ЛС.



Рисунок 3. Пирамида «Система управления качеством» [51, 52]



Figure 3. Quality Management System pyramid [51, 52]



Рисунок 4. Основные элементы системы качества (ОЭСК) [51]



Figure 4. The quality system essentials (QSEs) [51]

Таким образом, наиболее эффективной моделью для всех видов лабораторий жизненного цикла ЛС является интегральная система менеджмента качества, основанная на гармоничной системе регламентирующих документов (рисунок 5). Как видно из схемы, в качестве основы для построения СМК любого вида лабораторий можно использовать наиболее универсальный для всех отраслей стандарт качества ISO 9001. Для укрепления данного фундамента целесообразно использовать ключевые элементы управления качеством из документов ICH Q8, Q9 и Q10, как наиболее специфичных для фармацевтической отрасли стандартов. Следующим «этажом» целесообразно выстроить принципы надлежащих фармацевтических практик, имеющие более детальные требования к каждой конкретной отрасли и виду лаборатории и являющиеся обязательными для регуляторного контроля.

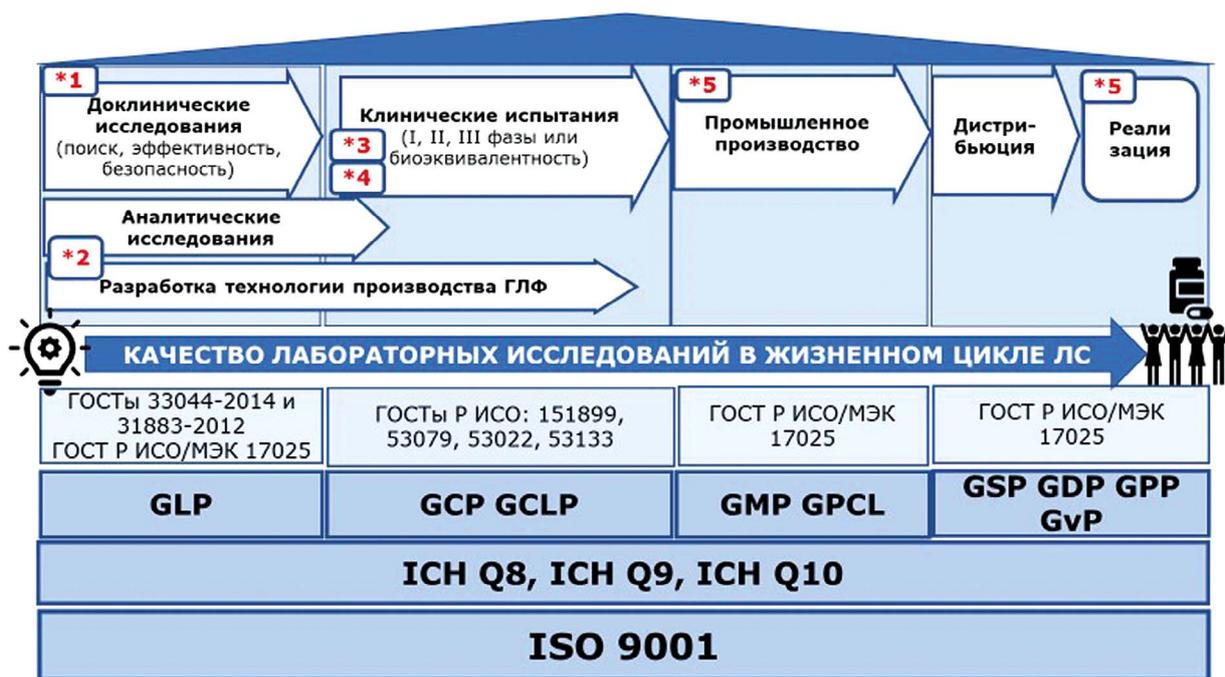
Большинство из описанных выше нормативных документов разработаны и введены в действие более 10 лет назад. Среди профессионального сообщества

зачастую встает вопрос о том, почему же нормативное регулирование качества лабораторных исследований ЛС до сих пор недостаточно четкое.

Как описывают в своей монографии «Промышленная фармацевтика. Путь создания продукта» Ж. И. Аладышева и соавторы [21], в регуляторной практике существует механизм, некогда описанный специалистом в области GMP Дж. Шарпом – правило поднимающейся спирали или «спираль Шарпа» (рисунок 6) [21]. В соответствии с этим принципом инновации в сфере обеспечения качества ЛС первоначально используются отдельными организациями на добровольной основе. Позднее наиболее ценные из них, получившие широкое распространение, становятся обязательными. И именно так эта практика находит отражение в регуляторных требованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с российскими требованиями: «Качество лекарственного средства – соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной

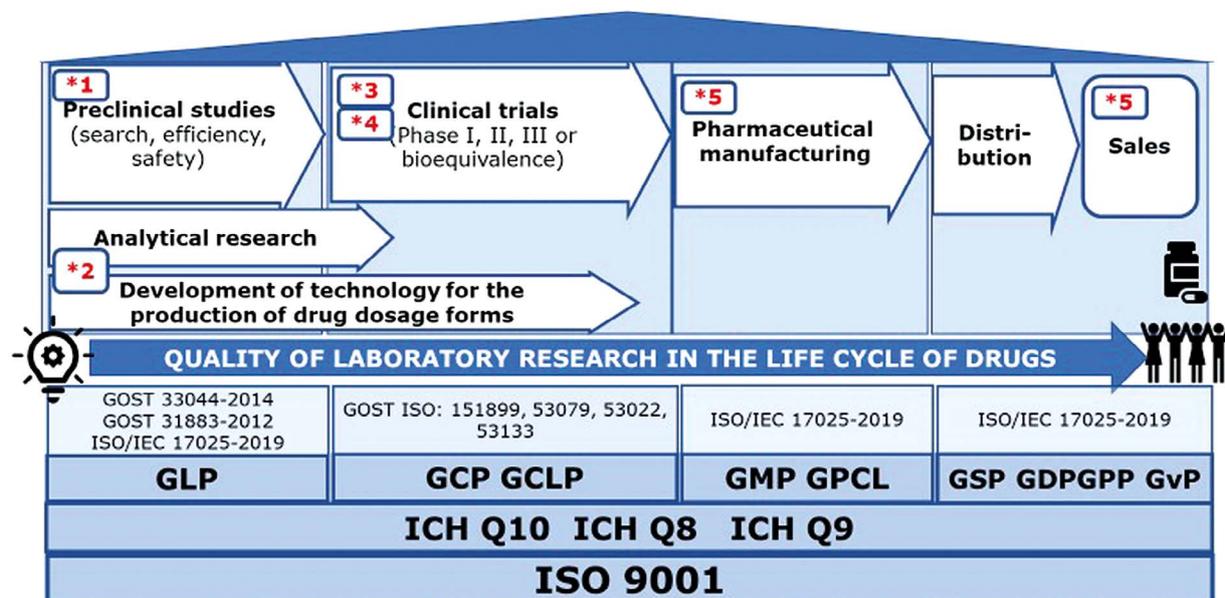


Виды лабораторий жизненного цикла ЛС:

- *1 - Доклиническая исследовательская лаборатория
- *2 - Аналитическая и технологическая лаборатория
- *3 - Биоаналитическая лаборатория
- *4 - Клинико-диагностическая лаборатория
- *5 - Лаборатория контроля качества.

Рисунок 5. Модель интегральной системы менеджмента качества для лабораторий жизненного цикла лекарственных средств.

Виды лабораторий жизненного цикла ЛС: *1 – доклиническая исследовательская лаборатория; *2 – аналитическая и технологическая лаборатория; *3 – биоаналитическая лаборатория; *4 – клинико-диагностическая лаборатория; *5 – лаборатория контроля качества



Types of drug life cycle laboratories:

- *1 - Pre-clinical research laboratory
- *2 - Analytical and technological laboratory
- *3 - Bioanalytical laboratory
- *4 - Clinical diagnostic (medical) laboratory
- *5 - Quality control laboratory

Figure 5. Model of an integrated quality management system for laboratories of drug life cycle laboratories.

Types of drug life cycle laboratories: *1 – pre-clinical research laboratory; *2 – analytical and technological laboratory; *3 – bioanalytical laboratory; *4 – clinical diagnostic laboratory; *5 – quality control laboratory

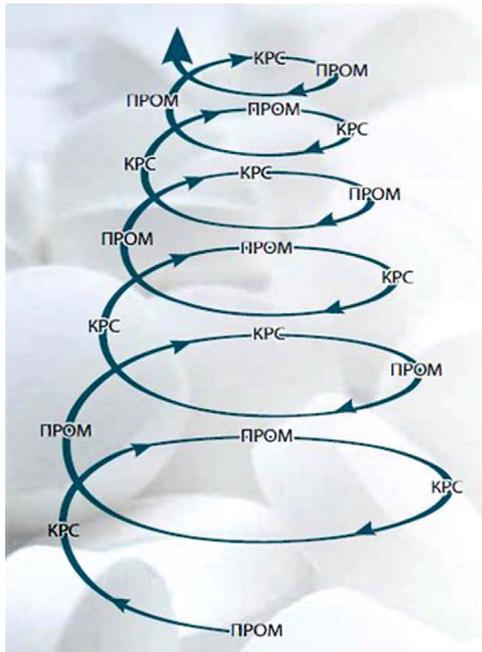


Рисунок 6. «Спираль Шарпа».

Где ПРОМ – промышленность, КРС – контрольно-разрешительная система [21]

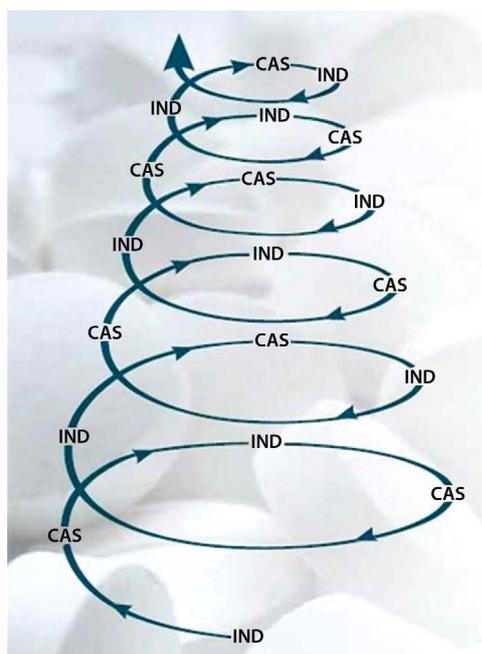


Figure 6. "Sharpe Spiral".

Where IND – industry, CAS – control and authorization system [21]

статьи либо, в случае ее отсутствия, нормативной документации или нормативного документа» [6]. Однако в международных источниках определения данного термина, как правило, основаны на клинической ценности лекарственных препаратов.

Конечной целью лабораторных исследований, как и других этапов жизненного цикла ЛС, является обеспечение качества и безопасности ЛС для челове-

ка. Ошибка, допущенная в одном из лабораторных исследований, может стоить больших финансовых потерь, а может обернуться катастрофой для здоровья или жизни человека, о чем свидетельствуют примеры из истории фармации [65].

Система качества лабораторных исследований служит базовым инструментом для достижения конечной цели – клинической ценности ЛС – и призвана гарантировать минимизацию рисков для пациентов. При этом каждый этап жизненного цикла ЛС обеспечивает решение конкретной задачи на пути к этой цели, что необходимо учитывать при построении СМК в каждом из видов лабораторий. Спектр нормативных документов и систем внешней оценки (аккредитация, сертификация, инспекционный контроль и др.) в сфере отечественных лабораторных исследований достаточно многообразен. В связи с этим лабораториям целесообразно выстроить гармоничную систему менеджмента качества, основанную на приоритетах в соответствии с целями и задачами. Наиболее эффективным методом для построения такой системы является модель интегральной системы менеджмента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации № 184-ФЗ от 27.12.2002 г. «О техническом регулировании». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ Ссылка активна на 26.07.2021.
2. СДА-06-2009 «Термины и определения, используемые в Единой системе оценки соответствия в области промышленной, экологической безопасности, безопасности в энергетике и строительстве». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/902356361>. Ссылка активна на 26.07.2021.
3. СДА-15-2009. «Требования к испытательным лабораториям». Доступно по: <http://www.normacs.ru/Doclist/doc/VJFV.html>. Ссылка активна на 26.07.2021.
4. ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200166732>. Ссылка активна на 26.07.2021.
5. ГОСТ ISO/IEC 17000-2012 «Оценка соответствия. Словарь и общие принципы». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200100949>. Ссылка активна на 26.07.2021.
6. Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ Ссылка активна на 26.07.2021.
7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026101>. Ссылка активна на 26.07.2021.
8. Феофилова А. Е., Фотеева А. В., Ростова Н. Б. Современные концепции фармацевтической разработки в условиях перехода к единому регулированию сферы обращения лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):171–179. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179.
9. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):170–176.
10. Singh H., Khurana L. K., Singh R. Chapter 3. Pharmaceutical development. In: *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. London: Academic Press; 2018. P. 33–46.
11. Torres M. Challenges in implementing quality by design: An industry perspective. *Bioprocess International*. 2015. Available at: <https://bioprocessintl.com/analytical/downstream-development/>

- challenges-in-implementing-quality-by-design-an-industry-perspective/
12. Singh L., Sharma V. Quality by Design (QbD) approach in pharmaceuticals: status, challenges and next steps. *Drug Delivery Letters*. 2015;5(1):2–8.
 13. Guideline I. C. H. H. T. Pharmaceutical Development Q8 (R2). Current step 4. 2009. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf. Accessed: 26.07.2021.
 14. Guideline I. C. H. H. T. Quality risk management Q9. Current step 4. 2005. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf. Accessed: 26.07.2021.
 15. Guideline I. C. H. H. T. Pharmaceutical quality system Q10. Current Step 5. 2008. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf. Accessed: 26.07.2021.
 16. Lawrence X. Yu., Amidon G., Khan M. A., Hoag S. W., Polli J., Raju G. K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal*. 2014;16(4):771–783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.
 17. Politis S. N., Colombo P., Colombo G., M. Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
 18. ГОСТ 7.32-2017 СИБИД «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200157208>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 19. Bupalov A., Michel M. C., Steckler T. Good research practice in non-clinical pharmacology and biomedicine. Basingstoke: *Springer Nature*; 2020. 423 p.
 20. Guillén J., Steckler T. Good Research Practice: Lessons from Animal Care and Use. *Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine*. 2019:367–382. DOI: 10.1007/164_2019_292.
 21. Аладышева Ж. И., Беляев В. В., Береговых В. В., Бркич Г. Э., Грейбо С. В., Демина Н. Б., Джурко Ю. А., Ивановский С. А., Николенко Н. С., Комиссарова В. А., Корсаков М. К., Лаврентьева Л. И., Мешковский А. П., Мирошников А. Е., Онегин С. В., Парфенов А. А., Поздняков Н. О., Поройков В. В., Пятигорская Н. В., Пятигорский А. М., Раков А. А., Сидоров А. В., Спицкий О. Р., Трубников А. А., Хохлов А. А., Хохлов А. Л., Чикина И. В., Шабалина М. М., Шабров В. Н., Шитов Л. Н., Яичков И. И. Промышленная фармация. Путь создания продукта. Москва: Российская академия наук; 2019. 394 с.
 22. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200124394>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 23. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring-ENV/MC/CHEM-98-17. Organisation for Economic and Co-Operation Development-OECD. 1998. Available at: [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en). Accessed: 26.07.2021.
 24. Смирнов В. А., Горячкин В. В., Шестаков В. Н., Абрамович Р. А. Методические рекомендации по содействию внедрению фармацевтических систем качества на предприятиях ЕАЭС через управление вовлеченностью производственного персонала. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):136–141. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-136-141.
 25. Зайцева М. А., Иванов М. Б., Верведа А. Б., Лянгинен Л. В. Менеджмент риска доклинических исследований в составе интегрированной системы менеджмента организации. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):36–42. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-36-42.
 26. Наркевич И. А., Флисюк Е. В., Шигарова Л. В., Москвин А. В. Распространение системы менеджмента качества на научную деятельность. *Экономика качества*. 2016;4(16):1–8.
 27. Наркевич И. А., Флисюк Е. В., Москвин А. В., Шигарова Л. В., Ивкин Д. Ю., Ивкина А. С. Сертификация на соответствие требованиям ИСО 9001 как первый этап внедрения надлежащей лабораторной практики в Центре экспериментальной фармакологии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;1:226–230.
 28. ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200115791>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 29. ГОСТ 31883-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200101517>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 30. Бузова Е. Д., Ходько С. В., Гущина С. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(1):25–31.
 31. Knight L. A., Cree I. A. Quality assurance and good laboratory practice. *Methods in Molecular Biology*. 2011:115–124. DOI: 10.1007/978-1-61779-080-5_10.
 32. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 3.11.2016 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026110>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 33. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 85 от 3.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 34. Перспективы развития системы GLP в России и ЕАЭС. Доступно по: <https://gxpnews.net/2020/10/perspektivy-razvitiya-sistemy-glp-v-rossii-i-eaes/> Ссылка активна на 26.07.2021.
 35. Haidar S. H., Scheibner K. A. Bioanalytical Inspections: organizational changes and regulatory perspectives. *Bioanalysis*. 2016;8(10):999–1002. DOI: 10.4155/bio-2016-0052.
 36. Казей В. И. К вопросу об обеспечении прозрачности и контроля КИ/БЭ дженериков. В сб.: Международная научно-практическая конференция «Разработка и регистрация лекарственных средств. Исследование препаратов по правилам ЕАЭС». 6 декабря 2020. Москва. 2020.
 37. Подпругников Ю. В. Проведение биоаналитических исследований в соответствии с требованиями GLP. *Вісник фармакології та фармацевції*. 2009;2:33–39.
 38. EMA Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples, EMA/INS/GCP/532137/2010. February 2012.
 39. Хохлов А. Л., Лилеева Е. Г. Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России. *Качественная клиническая практика*. 2016;(2):64–70.
 40. Patel S., Huang Q. M., Jian W., Edom R., Weng N. Overview: Fundamentals of a Bioanalytical Laboratory. *Handbook of LC-MS Bioanalysis*. 2013:15–27. DOI: 10.1002/9781118671276.ch2.
 41. Stevens W. Good clinical laboratory practice (gclp): the need for a hybrid of good laboratory practice and good clinical practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. *Quality Assurance*. 2003; 10(2):83–89. DOI: 10.1080/10529410390262727.
 42. WHO Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). Available at: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>. Accessed: 26.07.2021.
 43. Todd C. A., Sanchez A. M., Garcia A. Thomas N. Denny, Sarzotti-Kelsoe M. Implementation of Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) guidelines within the External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (EQAPOL). *Journal of Immunological Methods*. 2014;409:91–98. DOI: 10.1016/j.jim.2013.09.012.
 44. ГОСТ Р ИСО 15189-2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200077769>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 45. ГОСТ Р ИСО 53022 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований». Часть 1–4. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200068114>. Ссылка активна на 26.07.2021.
 46. ГОСТ Р ИСО 53079-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований». Часть 1–4. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200068744>. Ссылка активна на 26.07.2021.

47. ГОСТ Р 53133.2-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований». Часть 1–4. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200072567>. Ссылка активна на 26.07.2021.
48. Долгих Т. И. Система менеджмента качества в медицинской лаборатории: проблемные вопросы внедрения ГОСТ Р ИСО 9001-2008, ГОСТ Р ИСО 15189-2009 и ГОСТ Р ИСО 53079-2008. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;4:49–51.
49. Утарбаева И. К., Тунгишбаев М. Система менеджмента качества в клинико-диагностических лабораториях. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015;4:364–365.
50. Лянг О. В., Черничук О. В., Рысенкова Е. Ю., Жирова И. А., Кочетов А. Г. Проблемы управления качеством лабораторных исследований в России. *Лабораторная служба*. 2017;6(2):33–37.
51. Задачи четырех этапов инструмента ПВКЛ. Доступно по: <https://extranet.who.int/lqsi/ru/content/задачи-четырёх-этапов-инструмента-пвкл>.
52. Управление качеством. Доступно по: <https://extranet.who.int/lqsi/ru/node/526>. Ссылка активна на 26.07.2021.
53. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 77 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>. Ссылка активна на 26.07.2021.
54. Федеральный закон РФ № 2300-1 от 07.02.1992 «О защите прав потребителей». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/ Ссылка активна на 26.07.2021.
55. Правила производства и контроля качества лекарственных средств и система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/101206>. Ссылка активна на 26.07.2021.
56. WHO Technical Report Series No. 1003, 2017. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf?ua=1. Accessed: 26.07.2021.
57. WHO Technical Report Series, No. 957, 2010. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/TRS957_2010.pdf. Accessed: 26.07.2021.
58. Hulebak K. L., Schlosser W. Hazard analysis and critical control point (HACCP) history and conceptual overview. *Risk analysis*. 2002;22(3):547–552. DOI: 10.1111/0272-4332.00038.
59. Шестаков В. Н., Подпужников Ю. В. Что такое хорошо и что такое плохо в фармацевтическом производстве. М.: ФБУ «ГИЛС и НП»; 2017. 180 с.
60. Korčok D., Tršić-Milanović N., Mitić B., Karadžić N. The importance of integrated management systems in pharmacy. *Tehnika*. 2020;75(1):120–124. DOI: 10.5937/tehnika2001120k.
61. Яремчук А. А., Александров А. В. Актуальность внедрения интегрированных систем менеджмента на фармпредприятиях. *Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники*. 2007;7:37–39.
62. Dallingl. Integrated Management Definition. CQIIMSIG. 2007. N.2.1.
63. PAS B. S. Specification of common management system requirements as a framework for integration. 2012.
64. Александров А. В. Фактор субъективности при оценке риска по качеству. *Фармацевтическая отрасль*. 2001;5(28):116–119.
65. Kim J. H., Scialli A. R. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological sciences*. 2011;122(1):1–6. DOI: 10.1093/toxsci/kfr088.
66. rial, environmental safety, safety in energy and construction". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902356361>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
3. SDA-15-2009. "Trebovaniya k ispytatel'nykh laboratoriyam" [System of documents for accreditation SDA-15-2009. "Requirements for testing laboratories"] Available at: <http://www.normacs.ru/Doclist/doc/VJFV.html>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
4. GOST ISO/IEC 17025-2019 "Obshchie trebovaniya k kompetentnosti ispytatel'nykh i kalibrovochnykh laboratoriy" [State standard GOST ISO/IEC 17025-2019 "General requirements for the competence of testing and calibration laboratories"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200166732>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
5. GOST ISO/IEC 17000-2012 "Otsenka sootvetstviya. Slovar' i obshchie printsipy" [State standard GOST ISO/IEC 17000-2012 "Conformity assessment. Vocabulary and general principles"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200100949>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
6. Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii № 61-FZ ot 12.04.2010 "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ of 12.04.2010 "On the Circulation of Medicines"]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
7. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 81 "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey laboratornoy praktiki Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv" [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 81 "On approval of the Rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the field of circulation of medicines"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026101>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
8. Feofilova A. E., Foteeva A. V., Rostova N. B. The Modern Concepts of Pharmaceutical Development in the Context of the Transition to a Uniform Regulation of Medicinal Products Circulation. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):171-179. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179.
9. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Analysis of the system organization of pharmaceutical drug development. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;(3):170–176. (In Russ.)
10. Singh H., Khurana L. K., Singh R. Chapter 3. Pharmaceutical development. In: *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. London: Academic Press; 2018. P. 33–46.
11. Torres M. Challenges in implementing quality by design: An industry perspective. *Bioprocess International*. 2015. Available at: <https://bioprocessintl.com/analytical/downstream-development/challenges-in-implementing-quality-by-design-an-industry-perspective/> Accessed: 26.07.2021.
12. Singh L., Sharma V. Quality by Design (QbD) approach in pharmaceuticals: status, challenges and next steps. *Drug Delivery Letters*. 2015;5(1):2–8.
13. Guideline I. C. H. H. T. Pharmaceutical Development Q8 (R2). Current step 4. 2009. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf. Accessed: 26.07.2021.
14. Guideline I. C. H. H. T. Quality risk management Q9. Current step 4. 2005. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf. Accessed: 26.07.2021.
15. Guideline I. C. H. H. T. Pharmaceutical quality system Q10. Current Step 5. 2008. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf. Accessed: 26.07.2021.
16. Lawrence X. Yu., Amidon G., Khan M. A., Hoag S. W., Polli J., Raju G. K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal*. 2014;16(4):771–783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.
17. Politis S. N., Colombo P., Colombo G., M. Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
18. GOST 7.32-2017 SIBID "Otchet o nauchno-issledovatel'skoy rabote. Struktura i pravila oformleniya" [State standard GOST 7.32-2017

REFERENCES

1. Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii № 184-FZ ot 27.12.2002 "O tekhnicheskoy regulirovani" [Federal Law of Russian Federation № 184-FZ of 27 December 2002 "On Technical Regulation"]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
2. SDA-06-2009 "Terminy i opredeleniya, ispolzuemye v edinoj sisteme otsenki sootvetstviya v oblasti promyshlennoy, ekologicheskoy bezopasnosti, bezopasnosti v energetike i stroitel'stve" [System of documents for accreditation SDA-06-2009 "Terms and definitions used in the unified conformity assessment system in the field of indust-

- SIBID "Report on research work. Structure and design rules". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200157208>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
19. Bepalov A., Michel M.C., Steckler T. Good research practice in non-clinical pharmacology and biomedicine. Basingstoke: *Springer Nature*; 2020. 423 p.
 20. Guillén J., Steckler T. Good Research Practice: Lessons from Animal Care and Use. *Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine*. 2019;367–382. DOI: 10.1007/164_2019_292.
 21. Aladysheva Zh.I., Belyaev V.V., Beregovykh V.V., Brkich G.E., Greybo S.V., Demina N.B., Dzhurko Yu. A., Ivanovskiy S. A., Nikolenko N.S., Komissarova V.A., Korsakov M.K., Lavrent'eva L.I., Meshkovskiy A.P., Miroshnikov A.E., Onegin S.V., Parfenov A.A., Pozdnyakov N.O., Poroykov V.V., Pyatigorskaya N.V., Pyatigorskii A.M., Rakov A.A., Sidorov A.V., Spitskiy O.R., Trubnikov A.A., Khokhlov A.A., Khokhlov A.L., Chikina I.V., Shabalina M.M., Shabrov V.N., Shitov L.N., Yaichkov I.I. *Promyshlennaya farmatsiya. Put' sozdaniya produkta* [Industrial pharmacy. Product creation path]. Moscow: Rossiyskaya akademiya nauk; 2019. 393 p. (In Russ.)
 22. GOST R ISO 9001-2015 "Sistemy menedzhmenta kachestva. Trebovaniya" [State standard GOST R ISO 9001-2015 "Quality management systems. Requirements"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200124394>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 23. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring-ENV/MC/CHEM-98-17. Organisation for Economic and Co-Operation Development-OECD. 1998. Available at: [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en). Accessed: 26.07.2021.
 24. Smirnov V.A., Goryachkin V.V., Shestakov V.N., Abramovich R.A. Guidelines for Promoting the Implementation of Pharmaceutical Quality Systems at EAEU Enterprises Through the Management of the Engagement of Production Personnel. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):136–141. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-136-141.
 25. Zaytseva M. A., Ivanov M. B., Verveda A. B., Lyanginen L. V. Risk Management in Preclinical Trials as Part of an Overall Integrated Quality Management System. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):36–42. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-36-42.
 26. Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Shigarova L. V., Moskvina A. V. *Rasprostraneniye sistemy menedzhmenta kachestva na nauchnyuyu deyatel'nost'* [Extension of the quality management system to scientific activity]. *Ekonomika kachestva*. 2016;4(16):1–8. (In Russ.)
 27. Narkevich I.A., Flisyuk E.V., Moskvina A.V., Shigarova L.V., Ivkin D. Yu., Ivkina A. S. Certification for the conformity of iso 9001 requirements as a first phase of implementation of good laboratory practice in the center of experimental pharmacology. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2018;1:226–230. (In Russ.)
 28. GOST 33044-2014 "Printsipy nadležashchey laboratornoy praktiki" [State standard GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200115791>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 29. GOST 31883-2012 "Printsipy nadležashchey laboratornoy praktiki (GLP). Obespecheniye kachestva v sootvetstviy s Printsipami GLP" [State standard GOST 31883-2012 "Principles of Good Laboratory Practice (GLP). Quality assurance in accordance with the GLP Principles]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200101517>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 30. Burova E.D., Khodko S.V., Gushchina S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Risk management for quality assurance of preclinical research. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):25–31. (In Russ.)
 31. Knight L.A., Cree I.A. Quality assurance and good laboratory practice. *Methods in Molecular Biology*. 2011:115–124. DOI: 10.1007/978-1-61779-080-5_10.
 32. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii № 79 ot 3.11.2016 "Ob utverzhenii Pravil nadležashchey klinicheskoy praktiki Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza" [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 79 dated November 3, 2016 "On approval of the Rules for Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026110>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 33. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii № 85 ot 3.11.2016 "Ob utverzhenii Pravil provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza" [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 85 dated November 3, 2016 "On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 34. *Perspektivy razvitiya sistemy GLP v Rossii i EAES* [Prospects for the development of the GLP system in Russia and the EAEU]. Available at: <https://gxpnews.net/2020/10/perspektivy-razvitiya-sistemy-glp-v-rossii-i-eaes/> Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 35. Haidar S.H., Scheibner K.A. Bioanalytical Inspections: organizational changes and regulatory perspectives. *Bioanalysis*. 2016;8(10):999–1002. DOI: 10.4155/bio-2016-0052.
 36. Kazey V. I. *K voprosu ob obespechenii prozrachnosti i kontrolya KI/BE dzhenerikov. V sb.: Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. Issledovanie preparatov po pravilam EAES"* [To the question of the danger of transparency and control of CI/BE of generics. In: International Scientific and Practical Conference "Development and Registration of Medicines. Research of drugs according to the rules of the EAEU"]. 6 December 2020. Moscow. 2020. (In Russ.)
 37. Podpruzhnikov Yu.V. *Provedeniye bioanaliticheskikh issledovaniy v sootvetstviy s trebovaniyami GLP* [Conducting bioanalytical research in accordance with the requirements of GLP]. *Visnik farmakologii ta farmatsii*. 2009;2:33–39. (In Ukrain.)
 38. EMA Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples, EMA/INS/GCP/532137/2010. February 2012.
 39. Khokhlov A.L., Lileeva E.G. Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetics studies in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;(2):64–70. (In Russ.)
 40. Patel S., Huang Q. M., Jian W., Edom R., Weng N. Overview: Fundamentals of a Bioanalytical Laboratory. *Handbook of LC-MS Bioanalysis*. 2013:15–27. DOI: 10.1002/9781118671276.ch2.
 41. Stevens W. Good clinical laboratory practice (gclp): the need for a hybrid of good laboratory practice and good clinical practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. *Quality Assurance*. 2003; 10(2):83–89. DOI: 10.1080/10529410390262727.
 42. WHO Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). Available at: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>. Accessed: 26.07.2021.
 43. Todd C. A., Sanchez A. M., Garcia A. Thomas N. Denny, Sarzotti-Kelsoe M. Implementation of Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) guidelines within the External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (EQAPOL). *Journal of Immunological Methods*. 2014;409:91–98. DOI: 10.1016/j.jim.2013.09.012.
 44. GOST R ISO 15189-2009 "Laboratorii meditsinskie. Chastnye trebovaniya k kachestvu i kompetentnosti" [State standard GOST R ISO 15189-2009 "Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200077769>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 45. GOST R ISO 53022 "Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy" [State standard GOST R ISO 53022 "Technologies for laboratory clinical cues. Requirements for the quality of clinical laboratory research"]. Part 1–4. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200068114>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 46. GOST R ISO 53079-2008 "Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Obespecheniye kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovaniy" [State standard GOST R ISO 53079-2008 "Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory research"]. Part 1–4. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200068744>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 47. GOST R 53133.2-2008 "Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Kontrol' kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovaniy" [State standard GOST R 53133.2-2008 "Technologies for laboratory clinical

- cues. Quality control of clinical laboratory tests"]. Part 1–4. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200072567>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
48. Dolgikh T. I. The system of quality management in medical laboratory: the problematic issues of implementation of GOST RKS 9001-2008, GOST R ISO 15189-2009 and GOST R ISO 53079-2008. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;4:49–51. (In Russ.)
 49. Utarbaeva I. K., Tungishbaev M. *Sistema menedzhmenta kachestva v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh* [Quality management system in clinical diagnostic laboratories]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2015;4:364–365. (In Russ.)
 50. Lyang O. V., Chernichuk O. V., Rysenkova E. Yu., Zhirona I. A., Kochetov A. G. Problems of quality management of laboratory tests in Russia. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service*. 2017;6(2):33–37. (In Russ.)
 51. *Zadachi chetyrekh etapov instrumenta PVKL* [Tasks of the four stages of the PVCL tool]. Available at: <https://extranet.who.int/lqsi/ru/content/zadachi-chetyrekh-etapov-instrumenta-pvkl>.
 52. *Upravlenie kachestvom* [Quality control]. Available at: <https://extranet.who.int/lqsi/ru/node/526>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 53. *Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii № 77 ot 03.11.2016 "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey proizvodstvennoy praktiki Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza"* [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission № 77 dated 03.11.2016 "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 54. *Federal'nyy zakon RF № 2300-1 ot 07.02.1992 "O zashchite prav potrebitелей"* [Federal Law of the Russian Federation № 2300-1 of 07.02.1992 "On Protection of Consumer Rights"]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 55. *Pravila proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv i sistema udostovereniya kachestva farmatsevticheskikh preparatov v mezhdunarodnoy torgovle* [Rules for the production and quality control of medicines and the system of certification of the quality of pharmaceuticals in international trade]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/101206>. Accessed: 26.07.2021. (In Russ.)
 56. WHO Technical Report Series No. 1003, 2017. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf?ua=1. Accessed: 26.07.2021.
 57. WHO Technical Report Series, No. 957, 2010. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/TRS957_2010.pdf. Accessed: 26.07.2021.
 58. Hulebak K. L., Schlosser W. Hazard analysis and critical control point (HACCP) history and conceptual overview. *Risk analysis*. 2002;22(3):547–552. DOI: 10.1111/0272-4332.00038.
 59. Shestakov V. N., Podpruzhnikov Yu. V. *Chto takoe khorosho i chto takoe plokho v farmatsevticheskom proizvodstve* [What is good and what is bad in pharmaceutical production]. Moscow: FBU «GILS i NP»; 2017. 180 p. (In Russ.)
 60. Korčok D., Tršić-Milanović N., Mitić B., Karadžić N. The importance of integrated management systems in pharmacy. *Tehnika*. 2020;75(1):120–124. DOI: 10.5937/tehnika2001120k.
 61. Yaremchuk A. A., Aleksandrov A. V. *Aktual'nost' vnedreniya integrirovannykh sistem menedzhmenta na farmpredpriyatiyakh* [Relevance of the implementation of integrated management systems at pharmaceutical enterprises]. *Remedium*. 2007;7:37–39. (In Russ.)
 62. Dallingl. *Integrated Management Definition*. CQIIMSIG. 2007. N.2.1.
 63. PAS B. S. *Specification of common management system requirements as a framework for integration*. 2012.
 64. Aleksandrov A. V. *Faktor sub'ektivnosti pri otsenke riska po kachestvu* [The factor of subjectivity in assessing risk by quality]. *Farmatsevticheskaya otrasl'*. 2001;5(28):116–119. (In Russ.)
 65. Kim J. H., Scialli A. R. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological sciences*. 2011;122(1):1–6. DOI: 10.1093/toxsci/kfr088.