
Обеспечение качества доклинических исследований

<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s1>

А. В. Александров¹, Т. В. Мурзич², Р. Р. Ниязов³, Д. А. Рождественский⁴, А. Г. Солодовников⁵,
А. У. Тулегенова⁶, С. В. Ходько⁷, М. К. Шакарян⁸

¹ ООО «Виалек»,

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения,

³ ООО «Центр научного консультирования»,

⁴ Департамент технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии,

⁵ ООО «Статендокс»,

⁶ Фармакопейный комитет ЕАЭС,

⁷ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

⁸ Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна
Минздрава Республики Армения

Введение. Регуляторная база

Надлежащая лабораторная практика (Good laboratory practice, GLP) представляет собой концепцию, включающую систему норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных неклинических исследований. Для обеспечения эффективности функционирования такой системы в первую очередь необходима хорошо проработанная, детализированная и взаимосогласованная база нормативных документов.

На сегодняшний день в сфере надлежащей лабораторной практики наиболее широкое международное признание получили правила GLP OECD Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD), объединяющей 29 индустриально развитых стран Северной Америки, Западной Европы и Тихоокеанского бассейна. Первая редакция правил GLP была издана в 1981 г. Также широко применяются руководящие указания (Training manuals and Handbooks) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по GLP.

Базовый нормативный документ Российской Федерации — Федеральный закон от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в редакции Закона от 11 июня 2021 г.) (ФЗ-61) имеет ряд положений, касающихся регулирования в сфере GLP:

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе
Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- п. 40) доклиническое исследование лекарственного средства — биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств **безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.**

Статья 10. Разработка лекарственных средств

1. Разработка лекарственных средств **включает** поиск новых фармакологически активных веществ, **последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования**, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Статья 11. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

1. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств **безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.**
2. **Доклиническое исследование** лекарственного средства для медицинского применения **проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики**, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Таким образом, в целях соответствия требованиям ФЗ-61 испытательные центры должны **все исследования проводить в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.** Однако большая часть нормативных документов касается регулирования исследований безопасности лекарственных средств, а такие направления, как фармацевтическая разработка лекарственных средств и изучение эффективности лекарственных средств, явно недостаточно охвачены регуляторными документами и находятся вне сферы их инспекционного контроля.

[Как было отмечено Равилем Рашидовичем Ниязовым, экспертом ООО «Центр научного консультирования»](#)¹ на конференции GLP-PLANET II, в Евросоюзе и США правила GLP хорошо формализованы и объяснены. В то же время в России и ЕАЭС:

- базовые принципы отсутствуют или плохо формализованы;
- требования соглашения нередко не имеют четкой правовой основы;
- документы могут быть не связаны друг с другом;
- отмечается существенное отставание от спектра принятых документов по сравнению с зарубежными юрисдикциями.

Эксперты в сфере надлежащей лабораторной практики в ходе II ежегодной конференции GLP-PLANET обсудили варианты развития фармацевтической отрасли в

¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/niyazov-r.r..pdf>.

России и ЕАЭС и системы регулирования GLP как одного из основных ее элементов. В дискуссии приняли активное участие представители крупных фармацевтических компаний-экспортеров, доклинических лабораторий, контрактных исследовательских организаций, а также представители Евразийской экономической комиссии, инспекторатов государств — членов ЕАЭС и эксперты GLP ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Минпромторга России.

Для компаний-экспортеров признание статуса соответствия GLP испытательных центров, в которых проводились доклинические исследования, необходимо прежде всего для возможности вывода продукции или услуги на европейский, американский и другие международные рынки с высоким уровнем регулирования. К сожалению, сейчас в России проверка на соответствие GLP не обеспечивает признания результатов, полученных в такой лаборатории, и ее отчетов об исследованиях за рубежом. Поэтому при поставке продукции российских компаний на экспорт и подаче заявки на клинические исследования в Европейском Союзе, США и других странах российским фармацевтическим компаниям приходится повторно проходить оценку соответствия со стороны уполномоченных органов стран-импортеров. Следует отметить, что в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) действует одностороннее признание соответствия требованиям GLP выполненных в третьих странах доклинических исследований лекарственных средств (как это указано в пункте (п.) 35 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.16 № 78). Такой подход содержит диспропорциональную норму в отношении зарубежной продукции, поступающей на рынок ЕАЭС, по отношению к продукции, поступающей на внешние рынки.

При этом при попытке подать заявку напрямую в EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств), FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и другие зарубежные уполномоченные органы российские компании, не прошедшие проверку Росаккредитации на соответствие требованиям GLP, зачастую получают отказ от этих организаций и рекомендацию предварительно пройти проверку в уполномоченном органе своего государства. Однако за рубежом до сих пор не признают результаты проверок по GLP, проведенных российским ведомством. Таким образом, в России создается существенный барьер для экспорта лекарственных средств, вынуждающий российских производителей и лаборатории тратить дополнительные ресурсы на проверки и аудиты международными регуляторными органами.

Очевидно, что решить указанный вопрос можно путем заключения соответствующих договоров о взаимном признании сравнительных оценок GLP лабораторий между органами по аккредитации государств — членов ЕАЭС и соответствующими органами Европейского Союза, США, других стран, представляющих экспортный интерес для производителей ЕАЭС.

Помимо вопросов признания за рубежом, представителям фармацевтической отрасли необходимо понимать, как обстоят дела со взаимным признанием непосредственно в государствах — членах ЕАЭС. В ходе конференции GLP-PLANET II по данному вопросу состоялась дискуссия. Своим мнением поделились [руководитель инспекционной службы Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна Минздрава Республики Армения Мкртыч Карапетович](#)

[Шакарян](#)² и [начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии Дмитрий Анатольевич Рождественский](#)³, которые еще раз подчеркнули, что в ЕАЭС действует одностороннее признание соответствия требованиям GLP выполненных в третьих странах доклинических исследований лекарственных средств (п. 35 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.16 № 78).

Сейчас в ЕАЭС активно формируется система регулирования доклинического изучения лекарственных средств в рамках надлежащей лабораторной практики. На сегодняшний день гармонизации и международному признанию мешают недостаточная информированность участников фармацевтической отрасли о роли доклинических исследований и GLP в выводе на зарубежные рынки фармацевтической продукции, применение устаревших подходов к изучению доклинической безопасности лекарственных средств, которые не учитывают принципа «3Rs», декларируемого как обязательное требование в отношении доклинических тест-систем, отсутствие двусторонних соглашений в рамках взаимодействия с государствами — членами Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), а также проблемы, связанные с отсутствием формирования понятийной базы русскоязычной профессиональной терминологии в данной сфере, что приводит к неоднозначности трактовки основополагающих терминов в нормативно-правовых актах.

[Александр Геннадьевич Солодовников, представитель ООО «Статэндокс» в своем докладе](#)⁴ отметил, что на сегодняшний день:

- 1) инспекторат ЕАЭС по надлежащей лабораторной практике не сформирован, уполномоченные органы по проведению фармацевтических инспекций GLP не определены во всех государствах — членах ЕАЭС;
- 2) фармацевтические инспекции испытательных лабораторий на соответствие требованиям GLP ЕАЭС не проводятся;
- 3) классификация несоответствий в отношении GLP ЕАЭС не утверждена (т. е. отсутствует единая классификация несоответствий в рамках инспектирования субъектов фармацевтического рынка);
- 4) не определены форма документа, выдаваемого по результатам инспектирования GLP ЕАЭС, и срок его действия;
- 5) не разработаны внутренние процедуры GLP инспектирования (планирование, отчетность, обмен информацией и другие аспекты).

Например:

1. В решении ЕАЭС № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» приводится следующая классификация несоответствий:
 - критические;
 - прочие;
 - рекомендации.

² <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/shakaryan-m.k..pdf>

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/rozhdestvenskij-d.a..pdf>

⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/solodovnikov-a.g..pdf>

2. В решении ЕАЭС № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций»:
 - критические;
 - существенные;
 - прочие.
3. В решении ЕАЭС № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»:
 - критические;
 - серьезные;
 - прочие.

Также представители Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) и отраслевое сообщество акцентировали внимание на том, что сфера применения GMP должна распространяться не только на химические соединения, входящие в состав лекарственных средств. В мировой практике системой надлежащей лабораторной практики охвачены исследования пестицидов, кормовых и пищевых добавок, парфюмерно-косметической продукции, контроль за исследованиями которых на территории ЕАЭС осуществляется только в рамках соответствующих технических регламентов. Об этом упомянул в своем докладе Аркадий Николаевич Мурашев (Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН).

Участники дискуссии конференции GMP-PLANET II пришли к мнению, что необходимо создание эффективного механизма, **включающего системный государственный надзор за соблюдением установленных требований GMP, верификацию декларации о соответствии GMP, ведение реестра испытательных центров и другие элементы управления качеством доклинических исследований. Ключевым элементом такого механизма могут стать фармацевтические инспектораты государств — членов ЕАЭС.**

Правила работы фармацевтических инспекторатов и требования к квалификации их инспекторов уже описаны в решениях Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств», № 82 «Об утверждении Общих требований к системам качества фармацевтических инспекторатов государств — членов Евразийского экономического союза» и № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Следует отметить, что данные документы ЕЭК гармонизированы с требованиями ОЭСР, а также PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme).

Во всех государствах — членах ЕАЭС уже сформированы и функционируют фармацевтические инспектораты, при этом участники дискуссии отметили, что необходимо активнее внедрять и расширять другие надлежащие практики в рамках процедуры инспектирования. Сформированная на территории ЕАЭС система инспектирования на соответствие GMP может стать основой для развития системы GMP ЕАЭС. По мнению участников конференции, если в стране не имплементирована система оценки безопасности продукции в соответствии с принципами GMP, то гарантировать всестороннее изучение безопасности лекарственных препаратов

нельзя. Свою готовность участвовать в создании механизма эффективного регулирования GLP на конференции GLP-PLANET II озвучили инспектораты Армении и России в лице ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России.

Промышленная токсикология

Доклинические исследования химических соединений с целью регуляторного одобрения начались еще с 1920 г., когда Дж. Треван представил концепцию летальной дозы, вызывающей гибель 50% лабораторных животных (LD_{50}). После чего различные направления и методы экспериментальной токсикологии получили свое дальнейшее развитие. Однако аббревиатура GLP стала использоваться только с 60–70-х годов XX века.

В это же самое время стремительно увеличивалось количество разработок новых лекарственных средств, а в уполномоченные органы поступали результаты исследований, достоверность которых представлялась сомнительной. Этот период совпал с крупнейшей ятрогенной катастрофой, «эпидемией уродств» — талидомидовой трагедией. Талидомид был зарегистрирован в качестве седативного средства у беременных и начал широко применяться с 1957 г. Уже с 1958 по 1961 г. в мире родились (по разным данным) от 8000 до 12 000 младенцев с мутациями (отсутствие верхних конечностей или их отделов). Около 7000 детей умерли, не дожив и до первого дня рождения.

В 1975 г. при проведении инспекции в лабораториях США, которые выполняли исследование ряда химических соединений, были обнаружены грубейшие ошибки и фальсификации⁵. В 1976 г. Ассоциация фармацевтических исследований и производителей Америки (PhRMA) представила первый проект правил GLP в FDA. В ответ на поступивший от отрасли проект нормативно-правового акта в FDA было создано 606 должностей и организована специальная программа (FDA Bioresearch Monitoring (BIMO) program), функционирующая и по настоящее время. С 1976 г. FDA (BIMO) начала пилотные инспекции лабораторий на соответствие предложенным правилам. В 1978 г. на основании результатов инспекций была подготовлена новая редакция правил GLP, которая впоследствии вошла в Федеральный кодекс США в статусе нормативно-правового акта. «Основная цель правил GLP — защитить здоровье населения от рисков, которые могут возникнуть в результате использования новых продуктов». В 1979 г. Environmental Protection Agency USA (EPA, США) разрабатывает новый нормативно-правовой акт о GLP, который вступает в силу.

Около 20 лет понадобилось на то, чтобы внедрить требования к испытательным центрам. Почему так много? С психологической точки зрения любая отрасль проходит те же стадии, что и отдельно взятый человек (**табл. 1**).

В Российской Федерации первый нормативный документ по GLP появился в 2003 г. Это был Приказ Минздрава России № 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики», разработанный в соответствии с действующим на тот момент Федеральным законом «О лекарственных средствах» от 22.06.98 № 86-ФЗ. Однако

⁵ <https://gxpnews.net/2021/02/istoriya-sozdaniya-i-vnedreniya-pravil-glp/>

Таблица 1

Пять стадий принятия при внедрении новых регламентирующих стандартов

Отрицание	Непонимание необходимости внедрения стандарта
Гнев	Недостаточное понимание требований стандарта, если не было предшествующих документов
Торг	Попытки делать, но не все. Максимальное количество фальсификаций соответствия стандарту
Депрессия	Понимание неизбежности выполнения стандарта
Принятие	Продуктивная работа по внедрению стандарта

в то время суть Приказа № 267 касалась лишь получения организацией — разработчиком лекарственного средства разрешения в Минздрава России на проведение доклинических исследований. При этом необходимость соблюдения испытательными центрами принципов надлежащей лабораторной практики не нашла должного освещения в документе.

Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22.06.98 № 86-ФЗ утратил свою силу 1 сентября 2010 г. и был принят ныне действующий Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ, в соответствии с которым в августе 2010 г. Минздрав России издал Приказ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» и начал проводить регулярные проверки. О результатах проверок Росздравнадзора в своем докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г. [сообщила начальник отдела контроля клинических исследований Татьяна Владиславовна Мурзич](#)⁶. Также на конференции в 2020 г. обсуждался вопрос, касающийся отсутствия реестра организаций, осуществляющих доклинические исследования, и необходимости определения, какие именно организации в нашей стране должны проходить регулярные инспекционные проверки.

Организационный комитет конференции GLP-PLANET в 2020–2021 гг. [подготовил такой реестр](#) на заявительной основе⁷.

В апреле 2016 г. Приказ №708н был заменен на Приказ №199н с незначительными отличиями. Приказ №199н был отменен в январе 2021 г. Документа на замену выпущено не было.

Таким образом, на сегодняшний день **Росздравнадзор по-прежнему осуществляет федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств посредством организации и проведения проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств требований к доклиническим исследованиям лекарственных средств, клиническим исследованиям лекарственных препаратов, установленных Федеральным законом от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекар-**

⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/t.v.murzich-gos.kontrol-v-provedenii-dki-v-rf-30.06.20.pdf>

⁷ <http://glp-planet.com/>

ственных средств» и принятыми в соответствии с ним иными нормативными правовыми актами Российской Федерации.

В дополнение к федеральному государственному надзору в сфере обращения лекарственных средств действует Постановление Правительства Российской Федерации от 20 сентября 2019 г. № 1227 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики организации экономического сотрудничества и развития», в соответствии с п. 12 статьи 46 Федерального закона «О техническом регулировании» (предыдущее, первое постановление, было выпущено еще на этапе вступления Российской Федерации в ОЭСР 17 декабря 2013 г. № 1172). В соответствии с действующим ныне постановлением Минздрава Министерство промышленности и торговли, Министерство сельского хозяйства, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Федеральное медико-биологическое агентство и Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии обеспечивают участие работников федеральных органов исполнительной власти и подведомственных им федеральных государственных учреждений или федеральных унитарных предприятий в процедурах признания и оценки соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР).

Однако с 2014 г. вступление Российской Федерации в ОЭСР [приостановлено](#)⁸.

Фармацевтическая разработка

Помимо самой широко известной «талидомидовой» трагедии в разные годы по всему миру неоднократно возникали другие проблемы в области безопасности лекарственных препаратов.

Так, в 1937 г. американская фармацевтическая компания M. E. Massengill выпустила антибиотик сульфаниламид в жидкой форме для детей (капли детям давать удобнее, чем таблетки). В качестве растворителя для сульфаниламида был выбран диэтиленгликоль (ДЭГ) — яд для людей и других млекопитающих. Гарольд Уоткинс, главный фармацевт и химик компании, не знал об этом, хотя первый случай летального исхода от этиленгликоля зарегистрирован в 1930 г. В медицинских журналах были опубликованы исследования, в которых сообщалось, что ДЭГ может вызывать повреждение или отказ почек, но его токсичность не была широко известна до инцидента. Уоткинс просто добавил малиновый ароматизатор, который он растворил в ДЭГ, к сульфаниламидному препарату, и компания запустила в продажу этот продукт. Тестирование лекарственных средств на животных в то время не требовалось по закону, отсутствовали какие-либо правила, требующие предпродажной оценки

⁸ <https://oecdru.org/roadmap.html>

безопасности новых лекарств, и компания M. E. Massengill не провела никаких исследований.

В октябре 1937 г. в FDA поступило сообщение о смерти 8 детей и 1 взрослого пациента после приема данного препарата. Производитель оповестил население, используя радио и газеты, был инициирован отзыв и организован поиск покупателей по адресам на рецептах. Препарат был изъят из продажи, однако то количество, которое было уже продано, унесло жизни 107 человек, большинство из которых были дети.

В 1938 г. в США под давлением Федерального управления США по надзору за пищевой продукцией и лекарственными средствами (FDA) в ответ на серию смертей от применения сульфаниламида был принят закон «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах», который предоставил FDA право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Чтобы получить разрешение на продажу, производители отныне должны были проводить исследования безопасности препаратов и подавать данные для оценки в FDA.

В 1954 г. во Франции произошло массовое отравление препаратом Сталинол по причине отсутствия нормативно-правовых механизмов на государственном уровне. Умерли 100 человек.

В данном случае разработчик Жорж Фёйе, самостоятельно изготовивший лекарственное средство, попросил своего друга врача, работавшего в военной клинике, провести клиническое исследование. Тот прописал препарат 8 пациентам, вылечил их недуги и не обнаружил нежелательных эффектов. Получив положительное заключение друга и результаты лабораторных анализов пациентов, разработчик обратился в Министерство здравоохранения с просьбой о внедрении нового препарата. Чтобы облегчить процедуру, он сообщил, что его препарат — это лишь модификация другого препарата Станолекс, лицензия на производство которого только что истекла, а права на который он купил ранее.

Удивительно, но этого оказалось достаточно, лекарственный препарат был допущен на рынок в июне 1953 г. Никаких дополнительных рекомендаций или технических условий не выдавалось. Само производство специально не контролировалось, никаких периодических серийных испытаний не требовалось.

Затем Жорж Фёйе поручил Феврие Декуази, специалисту по промышленному синтезу, выпустить таблетки, что было сделано в ненадлежащих условиях, в результате препарат содержал значительное количество активного ингредиента, который был загрязнен высокотоксичным триэтоксидом олова. Кроме того, без защитного покрытия, часто с пузырьками воздуха внутри массы таблетки окислялись, делая соединения олова токсичными. Это уже было отмечено на этапе производства, когда некоторые таблетки, которые выглядели как желтоватые полупрозрачные жемчужины, стали мутными и потемнели. Чтобы это скрыть, их просто покрыли коричневым красителем.

В результате Жорж Фёйе был приговорен к двум годам тюремного заключения за непредумышленное убийство многих людей и штрафа в размере миллиона франков, а также лишен возможности заниматься своей профессией. Директор завода по производству таблеток также был обвинен, но умер до объявления приговора.

В 1972 г. еще одна ошибка в разработке уже готовой лекарственной формы привела к трагедии. Доктор Поль Д. Столли из больницы Джона Хопкинса (Johns Hopkins Hospital) выяснил, что спрей изопротеренол британского производства стал причиной таинственной эпидемии, из-за которой в 1960-е годы во всем мире погибли не менее 3500 больных бронхиальной астмой. В период с 1963 по 1968 г. в Англии, Уэльсе, Шотландии, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии отмечалось увеличение смертности среди людей, использующих изопреналин (торговое название изопротеренола) для лечения астмы. Это было связано с передозировкой лекарственного препарата: через производимые в этом районе недозированные ингаляторы пациентам поступали дозы в 5 раз большие, чем через дозированные ингаляторы, произведенные в США и Канаде, где случаев смерти не наблюдалось.

Сегодня роль фармацевтической разработки остается не менее важной даже при выходе на рынок генерических (воспроизведенных) препаратов. Так, например, в работе Jacinthe Leclerc (2017) был проведен анализ нежелательных явлений за 24 мес до и через 12 мес после перехода с оригинальных препаратов на генерики (8 аналогов лозартана и 5 аналогов валсартана): при этом было показано, что у пациентов, использующих генерические антагонисты рецепторов ангиотензина II, было больше госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи.

Как видно из приведенных примеров, ошибки возможны на всех этапах создания, производства и обращения лекарственных препаратов и отсутствие структурированных правил, одобренных на законодательном уровне, может привести к потере многих человеческих жизней.

Очень красноречиво было сказано в романе Эриха Марии Ремарка «Черный обелиск»: «Смерть одного человека — трагедия, смерть миллионов — статистика».

Основной задачей нормативно-правовых механизмов фармацевтической отрасли является исключение трагедий и снижение статистики смертей. Поэтому безопасность лекарственных средств имеет колоссальную социальную значимость для каждого государства.

Как уже было отмечено выше, на сегодняшний день в рамках фарминспектирования фармацевтической разработке в мире не уделяется должного внимания.

В данной области введены в действие следующие нормативные правовые акты ЕАЭС.

Решения Совета ЕЭК:

- от 03.11.16 № 78 (ред. от 08.02.21) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- от 03.11.16 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;
- от 03.11.16 № 85 (ред. от 04.09.20) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»;
- от 03.11.16 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Решение коллегии ЕЭК:

- от 10.05.18 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»;
- от 17.07.18 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств»;
- от 07.09.18 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»;
- от 14.01.20 № 1 «Об утверждении руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях»;
- от 11.08.20 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза» (введена в действие с 1 марта 2021 г.);
- от 15.09.20 № 111 «Об утверждении руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности липосомальных лекарственных препаратов для внутривенного введения».

Рекомендации коллегии Евразийской экономической комиссии:

- от 16.01.18 № 2 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь»;
- от 06.08.19 № 23 «О руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска»;
- от 02.09.19 № 25 «О руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов»;
- от 21.05.20 № 10 «О руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- от 15.09.20 № 15 «О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов»;
- от 27.10.20 № 18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- от 22.12.20 № 26 «О руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций»;
- от 22.12.20 № 33 «О руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов».

Безусловно, все сведения по фармацевтической разработке подробно приводятся в регистрационном досье наряду с фармацевтическими, токсикологическими и клиническими аспектами. При этом совершенно необходимо не только понимать, каким образом можно обеспечить качество выполняемых работ на стадии создания лекарственных средств, т. е. нужна регуляторная база, но и выполнять регулярные инспекционные проверки в ходе работы лабораторий, выполняющих фармацевтическую разработку.

Качество доклинических исследований и надежность полученных результатов являются необходимым условием включения биологических методов в фармакопеи для контроля качества лекарственных средств. О важности данного вопроса упомянула в [своем докладе Ардак Уринбасаровна Тулегенова](#)⁹ (председатель Фармакопейного комитета ЕАЭС). Биологические испытания и методики их проведения, включенные в Фармакопею ЕАЭС, являются валидированными, а критерии их приемлемости и допустимые пределы отклонения показателей качества основаны на тщательно проверенных результатах доклинических исследований. В связи с этим выполнение фармакопейных биологических испытаний при рутинном контроле качества лекарственных средств требует неукоснительного соблюдения условий, указанных в фармакопее. Любые отклонения от стандартных условий возможны лишь при строгом научном обосновании.

Эффективность

Есть мнение, что выполнение исследования в соответствии с GMP в случае изучения эффективности лекарственного средства может быть помехой для исследователя и увеличивать время и стоимость работ ([Беспалов А. Ю.](#)¹⁰). Если рассматривать вопрос формально, возможно, так, но, если подходить с точки зрения эффективной системы менеджмента качества (СМК) — нет. Для эффективной СМК не составляет труда разработать алгоритмы для типовых исследований и даже для тех, где в начале пути есть только субстанция и больше нет никаких вводных данных. В рамки СМК может уложиться даже рабочий журнал, необходимо лишь предусмотреть, чтобы в этом журнале имели отражение идентификация (субстанции, лекарственного средства, тест-системы, оборудования, участников исследования и т. д.), датирование, данные об исполнителе, объектах и времени выполнения испытаний. По сути документ может представлять собой пустой бланк для заполнения, но разработанный таким образом, чтобы при необходимости все детали исследования можно было воспроизвести.

Научное сообщество не может не согласиться с тем, что, помимо основной цели исследования, в рамках его выполнения может появиться множество нюансов, которые будут представлять собой научную или практическую ценность, но в рамках других целей и задач испытательного центра и упустить их будет неправильно. Эффективная СМК не позволит этому случиться.

Ярким примером служит знаменитая «Виагра», которая первоначально разрабатывалась как средство от стенокардии, и вначале даже никто не обратил внимания на ее неожиданный побочный эффект — улучшение эректильной функции. Позднее специалисты поняли, что для лечения сердечно-сосудистых заболеваний разработанный препарат применять нельзя.

В начале 1990-х годов фармацевтическая компания Pfizer разрабатывала лекарство от стенокардии. Однако результаты клинических исследований создан-

⁹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/tulegenova-a.u..pdf>

¹⁰ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bespalov-a.yu..pdf>

ного ими средства под рабочим названием UK92480 не впечатляли. Оно обладало нужным эффектом, однако действовало очень недолго, для достижения результата добровольцам приходилось принимать его по 3 раза в день, при этом отмечались мышечные боли как побочный эффект.

В ходе испытаний выяснилось, что у препарата есть еще один побочный эффект: через несколько дней после его приема у испытуемых улучшалась эрекция. Однако вначале исследователи не придали этому большого значения.

«Никто из нас в Pfizer в то время особо не задумывался об этом побочном эффекте. Я, помнится, подумал, что даже если бы наш препарат действительно работал, кто бы стал принимать таблетки в среду, чтобы получить эрекцию в субботу?», — вспоминает один из специалистов компании Pfizer Ян Остерлох в интервью журналу «Cosmos».

В ходе дальнейших исследований выяснилось, что UK92480 в сочетании с нитроэфирами, которые являются стандартным средством от стенокардии, усиливает их действие, что приводит к слишком сильному падению кровяного давления. Это стало одной из причин, по которым новый препарат не нашел применения в качестве лекарства от стенокардии.

По мере проведения испытаний сообщения о благотворном влиянии препарата на эрекцию продолжали поступать. Существующие в то время для лечения импотенции лекарственные препараты применялись в виде растворов для инъекций или имплантатов, но не в удобной таблетированной форме.

Я. Остерлох и его коллеги решили заняться побочным эффектом разработанного препарата. Как раз в это время стали появляться исследования молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс эрекции. Это позволило ученым предположить, что UK92480 помогает расширению кровеносных сосудов в половом члене, а это основной процесс для возникновения эрекции. Первые клинические испытания дали многообещающие результаты и не разочаровали исследователей.

В 1997 г., через 12 лет после начала разработки, спустя 8 лет после того, как впервые было синтезировано вещество UK92480, и через 4 года после начала испытаний в качестве лекарства от импотенции ученые подали документы на регистрацию своего препарата. В 1998 г. лекарство, получившее коммерческое название «Виагра», поступило в продажу.

Сложно представить себе, что весь ход событий такого интересного открытия был возможен, если бы не велись записи всех этапов разработки и исследований.

Независимо от типов исследований, включаемых в понятие «доклинические исследования», официально определяемых FDA как экспериментальные исследования *in vivo* или *in vitro* в лабораторных условиях с использованием тест-систем для установления безопасности, любое исследование можно документировать в рамках эффективной СМК. Следует заметить, что приведенное FDA понятие не включает в себя исследования, выполняемые на людях, клинические исследования и полевые испытания на животных, а также базовые поисковые исследования, проводимые для определения потенциальной полезности или определения физических или химических характеристик тестируемого вещества.

Становление системы менеджмента качества

Если обратиться в целом к истории развития и становления надлежащих практик, можно увидеть, что основой всей группы надлежащих практик является Международный стандарт ISO 9001, который с 1987 г. в европейских странах считается фундаментом систем качества, позволяющим учитывать отраслевую специфику в виде различных надлежащих практик (табл. 2). Об этом подробно рассказывала в своем [докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г. руководитель службы качества АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» Светлана Владимировна Ходько](#)¹¹.

Как испытательным центрам подтвердить соответствие принципам GLP? Попробуем разобраться с вопросом аккредитации и альтернативного варианта — сертификации.

Аккредитация

Процедура официального подтверждения соответствия испытательного центра установленным критериям и показателям. Наиболее распространена в сфере оказания профессиональных услуг, для оценки качества которых потребитель, как правило, не обладает достаточными компетенциями.

Формы аккредитации

Добровольная аккредитация

Применяется там, где нет прямой угрозы безопасности и здоровью граждан и государству. Регулирование этой сферы со стороны государства ограничивается уровнем законов, установлением правил, норм и принципов проведения аккредитации.

Испытательный центр самостоятельно принимает решение об аккредитации. Организация может заниматься выбранным видом деятельности вне зависимости от наличия аккредитации.

Таблица 2

Годы создания и фокус ISO 9001 и отраслевых стандартов

Тема	ISO 9001	GMP	GLP
Год создания	1987	1963	1978
Фокус стандарта	Система управления качеством и удовлетворенность клиентов; постоянное улучшение; эффективное управление ресурсами	Требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения	Организационный процесс и условия, при которых лаборатория планирует, проводит и контролирует исследования

¹¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/s.v.-hodko-smk-dki-per-aspera-ad-astra-01.07.20.pdf>



Поскольку организация проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения осуществляется его разработчиком или другой организацией, спонсором доклинических исследований (следовательно, потребитель (спонсор) обладает достаточными компетенциями), то в соответствии с Федеральным законом от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также нормативными правовыми актами, разработанными в целях реализации указанного закона, **не предусматривается аккредитация организаций и учреждений, осуществляющих проведение доклинических исследований**

лекарственных средств, а также не закрепляются за каким-либо органом исполнительной власти функции по ведению перечня таких юридических лиц.

Обязательная аккредитация

Регулируется и осуществляется государственными органами. Эта форма аккредитации напрямую связана с вопросами здоровья и безопасности граждан и государства в целом

Испытательный центр не может заниматься выбранным видом деятельности без наличия аккредитации.

В соответствии с законодательством РФ обязательно аккредитации подлежат испытательные центры, которые *проводят:*

- 1) аттестацию методик;
- 2) испытание стандартных образцов или средств измерений в целях утверждения типа;
- 3) проверку средств измерений;
- 4) обязательную метрологическую экспертизу стандартов, продукции, проектной, конструкторской, технологической документации и других объектов, осуществляемую в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации (в соответствии с Федеральным законом от 28.12.13 № 412-ФЗ);
- 5) испытание воды, подаваемой абонентам с использованием централизованных систем водоснабжения;
- 6) санитарно-эпидемиологические экспертизы;

привлекаются:

- 7) органом по сертификации для проведения исследований (испытаний) продукции на соответствие техническим регламентам Таможенного союза;
- 8) сторонними организациями для проведения специальной оценки условий труда.

Сертификация

Это комплекс действий, проводимый с целью подтверждения соответствия определенным нормам ГОСТа (в частности, ГОСТ 33044–2014) и других нормативных документов.

Формы сертификации

Обязательная сертификация

Осуществляется на основании законов и законодательных положений и обеспечивает доказательство соответствия товара (процесса, услуги) требованиям технических регламентов, обязательным требованиям стандартов.

Объектом обязательной сертификации может быть только продукция, выпускаемая в обращение на территории Российской Федерации (п. 1 статья 23 ФЗ от 27.12.02 № 184-ФЗ «О техническом регулировании»).

Перечень продукции, подлежащей обязательной сертификации, регламентирован Постановлением Правительства от 01.12.09 № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии».

Добровольная сертификация

Проводится по инициативе юридических лиц на договорных условиях между заявителем и органом по сертификации в системах добровольной сертификации.

Объектами добровольной сертификации могут быть:

- 1) продукция (в том числе подлежавшая обязательной сертификации);
- 2) работы (услуги);
- 3) системы менеджмента;
- 4) персонал.

Сертификация продукции — процедура подтверждения качества, посредством которой независимая от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя) организация удостоверяет в письменной форме, что продукция соответствует установленным требованиям.

Сертификация персонала предприятия — это установление соответствия качественных характеристик персонала (образование, уровень профессиональной компетентности) требованиям отечественных (международных) стандартов.

Сертификация услуг (работ) — независимое подтверждение соответствия утвержденным требованиям с целью соблюдения «Закона о защите прав потребителей» поставщиком работ и услуг на территории Российской Федерации.

Сертификация систем менеджмента — процедура подтверждения качества, посредством которой независимая от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя) организация удостоверяет в письменной форме, что система качества соответствует установленным требованиям выбранной модели.

Сертификация системы качества на соответствие требованиям GLP предоставляет уверенность в том, что **система качества испытательного центра прошла**

проверку на соответствие требованиям GLP и выполняет научно-исследовательские работы (НИР) в соответствии с национальными и международными стандартами.

Следует учитывать, что в рамках выполнения доклинических исследований существует ряд процессов, которые требуют обязательного лицензирования. Об этом гласит статья 12. Перечень видов деятельности, на которые требуются лицензии Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 04.05.11 № 99-ФЗ.

Самыми яркими примерами являются следующие пункты указанной статьи:

- п. 18) оборот наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивирование наркосодержащих растений;
- п. 19) деятельность в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случаев, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степени потенциальной опасности, осуществляемая в замкнутых системах;
- п. 47) фармацевтическая деятельность.

В ряде случаев требования к лицензиату значительно превосходят по своей строгости требования надлежащих практик.

В 2009 г. подготовлен и издан первый ГОСТ 53434–2009 Национальный стандарт Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», носящий добровольный характер. Документ представлял собой собственный аутентичный перевод руководящего документа «OECD principles of good laboratory practice», выполненный Научным учреждением «Научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ».

На смену ГОСТу 53434–2009 пришел уже Межгосударственный стандарт, действующий и сегодня, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», также носящий добровольный характер, принятый шестью странами: Армения, Беларусь, Киргизия, Молдова, Россия и Украина. ГОСТ был подготовлен Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа «OECD principles of good laboratory practice», т. е. разница с предыдущим ГОСТом состояла лишь в технической разнице перевода.

За последние 10 лет опубликовано несколько ГОСТов, детализирующих основные принципы, описанные в ГОСТе 33044–2014:

- ГОСТ 31880–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований.
- ГОСТ 31881–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP.
- ГОСТ 31882–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и контроль архивов.

- ГОСТ 31883–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP.
- ГОСТ 31884–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP.
- ГОСТ 31888–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP.
- ГОСТ 31890–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках.
- ГОСТ 31891–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro*.
- ГОСТ Р ИСО 9000–2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
- ГОСТ Р ИСО 9001–2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования.

Однако приведенные выше ГОСТы были введены в действие между двумя версиями основного ГОСТа, а так как переводы разнятся между собой, то и в действующих на сегодняшний день ГОСТах существуют некоторые разночтения, в том числе в терминологии.

На сегодняшний день главенствующим (наднациональным) документом в сфере регулирования доклинических исследований является решение Совета ЕЭК № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.16. При создании данного документа разночтения и терминологические несоответствия, к сожалению, сохранились.

Устранение несоответствий в регуляторных документах возможно на основе принципа прозрачности путем общественного обсуждения и учета замечаний специалистов в данной области.

Международный опыт, представленный на конференции GLP-PLANET II Мартином Ридом (старший инспектор GLP и GMP MHRA), свидетельствует о том, что нормативные документы требуют обязательного общественного обсуждения субъектами фармацевтического рынка, так как только разносторонний опыт работы в сфере доклинических исследований может позволить создать качественный документ. Например, по руководству Агентства по лекарственным средствам (MHRA) о целостности данных, опубликованному в марте 2018 г., до момента публикации было получено и учтено порядка 2500 комментариев от профессионалов отрасли.

В рамках работы ЕЭК все проекты проходят неоднократное обсуждение на площадке рабочей группы (с участием 97 экспертов в различных областях обращения лекарственных препаратов). На странице правового портала ЕАЭС, где проходит общественное обсуждение, принимаются все своевременно направленные замечания и результаты их учета, также на сайте портала публикуются отклонения с указанием причин отклонения в виде сводных таблиц. Участники конференции отметили, что поиск данной информации на правовом портале ЕАЭС затруднен. Тем не менее участники конференции высказали мнение о необходимости проведения

мастер-класса по работе с [правовым порталом ЕАЭС](#)¹², который может пройти в рамках конференции GLP-PLANET III. По мнению специалистов, полученные навыки уверенного пользования инфраструктурой сайта позволят принимать более активное участие в общественном обсуждении проектов документов, открыто высказывать мнения по актуальным вопросам и получать отклик по вносимым предложениям и/или замечаниям.

Несмотря на существующие несоответствия в документах, относящихся к области GLP, главной задачей принципов надлежащей лабораторной практики была и остается возможность обеспечить полное прослеживание и восстановление всего хода исследования, а также свести к минимуму возможности фальсификации данных.

Мировой опыт показывает, что соблюдение основных принципов надлежащей лабораторной практики практически на 100% может быть применено к любым видам исследований. Для выполнения любого исследования, даже поискового, необходимо сохранить все полученные первичные сведения, иметь данные об оборудовании, на котором выполнялись те или иные методики, выполнять исследование должен обученный и квалифицированный персонал, всю документацию следует вести надлежащим образом и т. д.

Современные издания, публикующие научные работы, настойчиво рекомендуют авторам присылать первичные данные к их работам. Например, PLoS — некоммерческое издательство с открытым доступом, которое дает исследователям возможность ускорить прогресс в науке и медицине за счет трансформации исследовательской коммуникации, придерживается [следующей политики](#)¹³: проблемы целостности данных, будь то из-за честных ошибок или неправомерных действий, представляют собой существенную проблему для научных и издательских сообществ и часто выявляются только после публикации. Исходные не скорректированные первичные данные могут помочь прояснить эти проблемы, но со временем исследователям становится все труднее извлекать данные изображений, полученных с использованием устаревшего программного обеспечения, и лабораторных записей. На пути к повышению целостности и прозрачности данных, *PLoS ONE* и *PLoS Biology* в июле 2019 г. внедрились политику, согласно которой авторы должны предоставлять исходные данные для поддержки всех опубликованных результатов, которые будут доступны редакторам перед публикацией и останутся доступными в течение неопределенного времени после публикации. Это даст дополнительную гарантию подлинности результатов, а также защитит авторов в случае возникновения вопросов после публикации. Важно отметить, что эта политика также представляет собой препятствие для публикации сфабрикованных результатов, для которых не существует первичных данных.

При этом если в испытательном центре существует СМК именно как система, то гораздо сложнее становится вычленять, какое исследование носит статус GLP, а какое — nonGLP, нежели соблюдать единый подход документирования. Возможно, для

¹² <https://docs.eaeunion.org/ru-ru>

¹³ https://theplosblog.plos.org/2021/08/making-strides-in-research-reporting/?utm_medium=email&utm_source=internal&utm_campaign=weveimproved&utm_content=weveimproved

поисковых (скрининговых) исследований могут существовать послабления, такие как не полностью описанный дизайн исследования в плане исследования или отсутствие заготовок первичных карт и т. д. Однако если эти послабления также будут описаны, например, в стандартных операционных процедурах (СОП) испытательного центра, то получить спустя время полную картину по исследованию будет значительно проще, при этом исследование будет проведено полностью в рамках СМК.

В свою очередь рамки СМК могут быть несколько шире стандарта надлежащей лабораторной практики.

Интегральная система менеджмента качества

Если базовым документом СМК является ISO 9001:2015 и эффективный процессный подход, то надстройка в виде стандартов GLP перестает быть проблемой. Схожее мнение по данному вопросу имеет руководитель группы компаний «Виалек» Алек-



Пример процессного подхода в испытательном центре

Таблица 3

Стандарты, необходимые для эффективной СМК испытательного центра

<p>ISO 27001 Системы информационной безопасности (отвечает интересам собственников, организации и спонсора)</p>	<p>ISO 14001 Системы экологического менеджмента (отвечает интересам общества и будущих поколений)</p>	<p>ISO 45001 Системы управления охраной труда и безопасностью персонала (отвечает интересам работников)</p>
---	---	---

GLP**Надлежащая лабораторная практика**

(отвечает интересам уполномоченных органов и спонсоров)

<p>ISO 9001 Системы менеджмента качества. Требования (отвечает интересам поставщиков и потребителей)</p>	<p>ISO/IEC 17025 Общие требования к компетентности испытательных лабораторий (отвечает интересам поставщиков и потребителей)</p>	<p>ISO 15189 Требования к качеству и компетентности медицинских лабораторий (отвечает интересам поставщиков и потребителей)</p>
--	--	---

сандр Владимирович Александров, который озвучил это в своем докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г.

В свою очередь руководитель службы качества АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» Светлана Владимировна Ходько в [докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г.](#)¹⁴ подробно рассказывала о том, насколько проще и правильнее создавать эффективную СМК в испытательном центре, когда в качестве базового стандарта используется ISO 9001:2015, а надлежащие практики представляют собой «надстройки».

Основным процессом в доклинических исследованиях является собственно выполнение научно-исследовательской работы. При этом существуют дополнительные процессы: вспомогательные и обеспечивающие.

На **рисунке** представлена одна из возможных моделей процессного подхода для испытательного центра доклинических исследований. При этом для каждого процесса существует ряд регламентирующих документов от федеральных законов до методических указаний (приложение 1). Каждый испытательный центр может сформировать собственную модель.

Более того, как справедливо отметил в своем докладе Александр Владимирович Александров, GLP не может существовать сама по себе. Существует ряд стандартов, которыми нельзя пренебрегать в рамках эффективной СМК испытательного центра, выполняющего доклинические исследования (**табл. 3**).

¹⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/s.v.-hodko-smk-dki-per-aspera-ad-astra-01.07.20.pdf>

Соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики
в зависимости от статуса исследования

Принципы GLP в соответствии с ГОСТом 33044–2014	Если исследование GLP	Если исследование поп GLP
3.1 Организация и персонал испытательного центра	Обязаны соблюдать	Обязаны соблюдать
3.2 Программа обеспечения качества	„ „	„ „
3.3 Помещения	„ „	„ „
3.5 Тест-системы	„ „	„ „
3.6 Объекты испытаний и стандартные объекты	„ „	„ „
3.7 Стандартные операционные процедуры	„ „	Может не быть СОП под каждый вид исследования, но могут быть СОП с алгоритмами документирования, которые позволят соблюсти принцип
3.8 Проведение исследований	„ „	Может не быть четкого дизайна исследования, но имеющийся алгоритм документирования позволит соблюсти принцип
3.9 Отчет о результатах исследований	„ „	Обязаны соблюдать, если результаты попадут в регистрационное досье
3.10 Хранение записей и материалов	„ „	Обязаны соблюдать

Необходимо строить систему качества не по стандартам, а возводить цельную сбалансированную систему управления по потребностям организации с учетом таких стандартов. Не нужно строить «параллельные» миры.

Стандарты – это своеобразные «чек-листы», с помощью которых можно проверить, что ничего не пропустили и ни о чем не забыли (**табл. 4**).

В соответствии с ГОСТом 33044–2014 «ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ» (Good Laboratory Practice (GLP)): система обеспечения качества, имеющая отношение к процессам организации и планирования, порядку проведения и контролю исследований в области охраны здоровья человека и безопасности окружающей среды, а также оформления, архивирования и представления результатов этих исследований.

Важно отметить, что в Федеральном законе № 61-ФЗ понятия безопасности, качества и эффективности лекарственного средства используются в неразрывной свя-

зи, т. е. оценка одной лишь безопасности в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики может оказаться недостаточной без учета соотношения польза/риск. Ярким примером в данном случае являются химиотерапевтические препараты, когда необходимость использования эффективного препарата превосходит известные риски. Еще Парацельс сказал «Все — яд, все — лекарство; то и другое определяет доза». Необходимо учитывать данное обстоятельство при оценке соотношения безопасности и эффективности лекарственных средств.

Именно эффективная СМК позволяет обеспечить выполнение всех типов исследований в соответствии с едиными требованиями и полную прослеживаемость и сохранность данных.

Для спонсоров исследований наличие эффективной СМК в испытательном центре и вовсе должно являться ключевой позицией при выборе поставщика услуг, так как только таким образом можно с уверенностью говорить о качестве полученных результатов.

Завершая раздел обеспечения качества доклинических исследований, призываем все заинтересованные стороны, регуляторные органы Российской Федерации и стран ЕАЭС, спонсоров исследований и сотрудников испытательных центров к максимально эффективному сотрудничеству в рамках разработки регламентирующих стандартов, обмена мнениями и практическими навыками. Регуляторная база и нормативные стандарты — это то чему необходимо следовать, а практические вопросы применения стандартов могут быть различными в испытательных центрах и было бы очень ценно делиться именно этими знаниями в рамках конференции GLP-PLANET.

Для фармацевтической отрасли стран — членов ЕАЭС необходимы практические решения следующих вопросов:

- совершенствование нормативной базы;
- достижение согласованности различных заинтересованных учреждений путем усовершенствования общественных чтений нормативных документов с учетом мнения представителей отрасли;
- создание эффективной системы взаимного признания результатов инспектирования;
- распределение ответственности в рамках регулирования доклинических исследований.