Лаборатории в испытательных центрах

https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s2

Ю. Р. Болсуновская[1], Я. А. Гущин[2], Г. Н. Енгалычева[1], Е. Л. Ковалева[1], Н. В. Родионова[2], С. С. Салынов[2], И. И. Тернинко[3], И. Е. Шохин[4]

[1] *ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,*
[2] *АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,*
[3] *Центр контроля качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета»,*
[4] *ООО «Центр фармацевтической аналитики»*

При разработке лекарственных средств от идеи до выхода на рынок готовой лекарственной формы проходит множество этапов, которые проводятся в лабораториях различной направленности, например, занимающихся фармацевтической разработкой, в химико-аналитической, клинико-диагностической, гистологической и других.

На пленарной сессии конференции GLP-PLANET от 05.07.21 в докладе коллег из ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» «Нормативно-правовое регулирование лабораторий жизненного цикла лекарственного средства» было рассмотрено нормативно-правовое регулирование лабораторий, которые вовлечены в жизненный цикл лекарственного средства.

В жизненном цикле лекарственного средства можно выделить следующие лаборатории:

- доклиническая исследовательская (*in silico*, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*);
- аналитическая и технологическая;
- биоаналитическая;
- клинико-диагностическая;
- патоморфологии и гистологии;
- контроля качества.

Несмотря на разные задачи, конечной целью всех видов лабораторных исследований, как и других этапов жизненного цикла лекарственного средства, является обеспечение его эффективности и безопасности для человека.

Для достижения этой цели все лаборатории прежде всего должны обеспечивать надлежащее качество исследований и целостность данных.

Главным продуктом всех видов лабораторных исследований являются экспериментальные данные анализа, которые могут быть оформлены в виде протоколов исследований, отчета об исследовании, нормативных документов и др.

1. **Доклиническая исследовательская лаборатория** реализует оценку безопасности и эффективности на тест-системах.

   Лаборатория решает следующие задачи:
   - выбор перспективных кандидатов в лекарственные средства, оценка механизмов действия, прогноз эффективных и безопасных доз в поисковом эксперименте;
   - определение эффективности лекарственного средства на различных экспериментальных моделях заболеваний человека (или животных в случае ветеринарных лекарственных препаратов) с использованием лабораторных животных (и/или целевых животных в случае ветеринарных лекарственных препаратов);
   - установление токсикологического профиля лекарственного средства (токсические и неблагоприятные эффекты при разовом и 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.

Базовыми нормативными документами Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регулирующими работу доклинических лабораторий, являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- решение Совета ЕАЭК № 78 от 03.11.16 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств» и серия рекомендаций ЕЭК;
- решение Совета ЕЭК № 202 от 26.11.19 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»;
- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и другие;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования).

Совокупность задач и современное правовое регулирование в области объема доклинических исследований обсуждались на GLP-PLANET в докладе Г. Н. Енгалычевой и Ю. Р. Болсуновской[1] (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). Были рассмо-

[1] https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/engalycheva-g.n..pdf

трены современные рекомендации к объему доклинических исследований (ДКИ) безопасности на разных этапах разработки лекарственных препаратов (ЛП). Цели и сроки фармакологических и токсикологических исследований безопасности, необходимые для начала определенного этапа, регламентируются в документе «Руководство по исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП» (решение ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202). Был подробно обсужден необходимый объем ДКИ безопасности на ранних этапах клинической разработки. Особое внимание было уделено проблеме выбора максимальных доз при изучении токсичности при однократном и повторном введении, рассмотрены возможные альтернативы 2-недельным ДКИ для обоснования КИ с однократным применением ЛП пациентами в случае, когда длительность КИ будет менее 14 дней, а также могут быть начаты КИ, превышающие 3 и 6 мес. Рассмотрены ДКИ для определения величины стартовой дозы для человека. Был обсужден объем ДКИ, необходимый для проведения поисковых КИ (речь идет о КИ на раннем этапе первой фазы, которые предусматривают ограниченную экспозицию ЛП у человека и не предполагают оценку терапевтической эффективности и клинической переносимости). При рассмотрении объема ДКИ в стандартных случаях была подчерктута необходимость изучения токсикокинетики. Сделан вывод, что в целях своевременного проведения КИ и сокращения количества использованных лабораторных животных и других ресурсов в соответствии с принципами «3Rs» допускается поэтапное проведение ДКИ. При этом объем ДКИ на всех этапах клинической разработки должен быть достаточным для обеспечения безопасности участников КИ. Использование сокращенной программы ДКИ требует обоснования со стороны разработчика.

Организационные принципы планирования и проведения доклинических фармакологических исследований ранее также рассматривались Г. Н. Енгалычевой и соавт. (2019). По мнению авторов, в настоящее время весьма актуальной проблемой разработки лекарственных средств является достоверность и воспроизводимость результатов базовых биомедицинских исследований. Вследствие поискового характера исследований, связанных с подтверждением научных гипотез, и разнообразия используемых методологических подходов отсутствует возможность рационального применения жестких критериев GLP для всех видов фармакологических исследований. Согласно международным актам, правила GLP имеют статус требований и регламентируют качество ДКИ, безопасность лекарственных средств в хорошо стандартизованных батареях тестов токсикологических исследований и исследований фармакологической безопасности, но не распространяются на исследования первичной фармакодинамики, определяющей потенциальную терапевтическую эффективность лекарственного средства. Актуальность расширения регламентации фармакологических исследований подтверждают рекомендации зарубежных регуляторов применять принципы GLP также и при изучении вторичной фармакодинамики, особенно в том случае, если данный вид исследований вносит важный вклад в оценку безопасности препарата. Таким образом, исследования фармакологической активности лекарственных средств, имеющие решающее значение в оценке перспективности кандидата на доклиническом этапе разработки лекарственного препарата, как правило, представляют собой «нерегулируемые исследования».

Для качественного проведения нерегулируемых фармакологических исследований ЛП рассмотрена возможность использования стандартов ВОЗ (Quality practices in basic biomedical research) по обеспечению качества базовых биомедицинских исследований. Применение этих принципов позволит обеспечить достоверность и воспроизводимость результатов доклинических фармакологических исследований и повысить их научную и практическую ценность при разработке новых лекарственных средств. В дополнение к основным принципам проведения всех ДКИ в работе Е. Д. Бондаревой и соавт. (2018) представлен краткий обзор национальных и международных нормативно-правовых документов, регулирующих деятельность вивария, с учетом всех наиболее важных элементов, требующих контроля на законодательном уровне.

2. **Аналитическая и технологическая лаборатории** реализуют этап разработки лекарственного средства и решает следующие задачи:
   - разработка состава лекарственного средства, проект и обоснование спецификаций;
   - разработка и валидация аналитических методов контроля;
   - разработка технологии получения препаратов, нормативной технической документации на лекарственное средство и трансфер технологии на производственную площадку;
   - разработка методик контроля качества субстанций и лекарственного средства;
   - 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 лекарственного средства;
   - установление условий и сроков хранения субстанций и лекарственных препаратов.

Базовыми нормативными документами Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регулирующими работу аналитических и технологических лабораторий, являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕЭК № 78 от 03.11.16 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.18 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»;
- Рекомендация Коллегии ЕЭК от 08.06.21 № 11 «О Руководстве по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств» (вступает в силу с 10.12.21).
- Решение Совета ЕЭК от 03.11.16 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;

- Решение Совета ЕЭК № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»;
- Решение Коллегии ЕЭК № 69 от 10.05.18 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»;
- Решение Коллегии ЕЭК № 113 от 17.07.18 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств»;
- ГОСТ Р 52537–2006 от 01.01.07 Национальный стандарт. «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»;
- Решение Совета ЕЭК № 100 от 11.08.20 «О Фармакопее Евразийского экономического союза»;
- Государственная фармакопея Российской Федерации, 14-е издание. Москва, 2018;
- другие национальные фармакопеи США, Британии, Японии и т.д. [2];
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Q3A (R2). Impurities in new Drug Substances. Руководство «Примеси в новых лекарственных веществах»;
- ICH Q3B (R2). Impurities in New Drug Product. Руководство «Примеси в новых лекарственных препаратах»;
- ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;
- ICH Q9. Quality Risk Management. Руководство «Управление рисками»;
- ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования).

Фармацевтическая разработка современных ЛП является необходимой частью их жизненного цикла и требует разносторонних, структурированных и дорогостоящих исследований. Отсутствие официального стандартизованного методологического подхода к фармацевтической разработке по современным представлениям может негативно сказываться на качестве и обеспечении качества лекарственных препаратов, а также на их эффективности и безопасности. Для устойчивого развития отечественной фармацевтической отрасли и обеспечения отечественных потребителей качественными ЛП необходима гармонизация российских нормативных требований в данной области с зарубежными требованиями (Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В., 2017).

Концепция Quality-by-Design (качество путем разработки), заявленная в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», предполагает, что спланированное качество обеспечивает системный подход к разработке, основанный на надежных научных данных и управлении рисками для качества продукции, который начинает-

[2] https://gmpua.com/Pharmacopeia/index.html

Основные преимущества концепции Quality-by-Design перед традиционной фармацевтической разработкой (Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В., 2017)

Аспект	Традиционный подход	Улучшенный подход (Quality-by-Design)
Вся фармацевтическая разработка	Преимущественно эмпирический подход. Исследования по разработке часто проводятся с одной переменной за один раз	Систематическое изучение свойств используемого сырья и параметров процесса с точки зрения их влияния на критические параметры качества продукта. Многофакторные эксперименты для понимания продукта и процесса. Создание пространства разработки. Применение инструментов технологии анализа процесса (PAT)
Производственный процесс	Постоянный. Проверка в основном базируется на исходных полномасштабных пробах. Фокусирование на воспроизводимости и оптимизации	Регулируемый в рамках пространства разработки. Валидация на протяжении всего жизненного цикла. В идеале непрерывный процесс контроля. Фокусирование на стратегии контроля и надежности продукта. Использование методов статистического контроля
Элементы управления процессом	Тестирование в процессе производства в основном на предмет решения «соответствует — не соответствует». Автономный режим анализа (контроль образцов в лабораториях)	Инструменты PAT используются с опережающими элементами управления, базирующимися на откликах. Действия процесса отслеживаются и направляются для поддержки постоянных попыток улучшения и совершенствования продукта
Спецификация продукта	Основные средства контроля. Базируется на данных серий, доступных на момент регистрации	Часть стратегии полного контроля продукта. Основано на желаемом действии продукта с необходимой существенной информацией
Стратегия контроля	Качество лекарственного препарата в основном контролируется промежуточными и конечными тестированиями продукта	Качество продукта обеспечивается стратегией контроля, учитывающей риски и разработанной для конкретного продукта и процесса. Стратегия, направленная на контроль качества в реальном времени или сокращение тестирований конечного продукта
Управление жизненным циклом продукта	Реактивный способ управления (присутствуют действия по исправлению и решению проблем)	Преимущественно предупреждающие действия. Непрерывное совершенствование продукта

ся с определения целей, при этом особое внимание уделяется пониманию продукта и технологического процесса, а также контролю последнего.

Основные преимущества концепции Quality-by-Design перед традиционной фармацевтической разработкой представлены в **таблице**.

В соответствии с модулем 3 «Качество» общего технического документа (Common Technical Document, CTD) в регистрационном досье представляется отчет о фармацевтической разработке, которая включает следующие этапы:

- предварительная проработка по теме фармацевтической разработки;
- анализ физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и при необходимости разработка технологии получения активной фармацевтической субстанции в модифицированном состоянии;
- в случае разработки комбинированных лекарственных препаратов оценка совместимости различных активных фармацевтических субстанций;
- при необходимости анализ физико-химических свойств вспомогательных веществ;
- изучение совместимости активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами;
- разработка состава и лабораторной технологии получения готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки);
- наработка готовой лекарственной формы для исследований стабильности и анализа;
- стандартизация готовой лекарственной формы;
- изучение стабильности;
- разработка технологического процесса.

Масштабирование технологического процесса осуществляется при долгосрочном тесном сотрудничестве с производственной площадкой, на которой планируется выпуск разрабатываемого средства.

Одним из аспектов фармацевтической разработки является определение примесей в лекарственных средствах. Ковалева Елена Леонардовна (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) в своем докладе [3] осветила различные подходы к нормативно-правовому регулированию данного вопроса.

Тернинко Инна Ивановна, испытательная лаборатория (Центр контроля качества лекарственных средств ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета) [4], рассказала о значении стандартных образцов для обеспечения контроля качества лекарственных средств с подробным обзором нормативно-правовых актов в этом направлении.

Существенный вклад в совершенствование работы лабораторий вносит деятельность Европейского сообщества по метрологии в аналитической химии EURACHEM (Еврахим) [5]. Основным направлениям его нормативно-методической деятельности посвящена работа М. Ю. Медведевских и соавт. (2017), где рассмотрены вопросы участия лабораторий в программах проверки квалификации — «Proficiency Testing

[3] https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/kovaleva-e.l..pdf
[4] https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/terninko-i.i..pdf
[5] https://www.eurachem.org/

Schemes». Представлен перевод на русский язык информационной брошюры «Proficiency Testing Schemes and other interlaboratory comparisons», подготовленной рабочей группой Еврахим по проверке квалификации и содержащей информацию о типах сравнительных испытаний, преимуществах, ограничениях и роли проверки квалификации в обеспечении качества измерений, о применении ее результатов в деятельности лаборатории. Рассмотрены критерии выбора программ проверки квалификации, вопросы аккредитации провайдеров проверки квалификации, образовательные аспекты.

3. **Биоаналитическая лаборатория** реализует этап доклинических и клинических испытаний и решает задачи:
   - разработки и валидации биоаналитических методик для определения фармакокинетики лекарственного средства у животных и/или человека;
   - определения фармакокинетических свойств лекарственного средства, в том числе токсикокинетики, биодоступности/биоэквивалентности и др.

Особенностью биоаналитических лабораторий является то, что приходится иметь дело с аналитами, находящимися в биологических образцах. Это могут быть аналиты — лекарственные вещества, пролекарства, метаболиты лекарственных веществ или биомаркеры. Они могут оставаться неизвестными до тех пор, пока пробы не будут проанализированы и структура препарата или метаболита будет установлена.

Следовательно, биоаналитическая лаборатория имеет дело с новыми, ранее не разрабатываемыми методами.

В соответствии с требованиями FDA при разработке любого метода должна быть проведена валидация для доказательства его надежности и точности. Необходимо также доказать, что в процессе пробоподготовки образец не изменяет свои свойства.

Кроме этого, при разработке биоаналитических методов анализа лекарств и метаболитов, связанных с жизнедеятельностью человека и животных, необходимо обеспечить их высокую чувствительность, достаточную для детектирования низких концентраций аналитов: лекарств, их метаболитов или биомаркеров.

Базовыми нормативными документами Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регулирующими работу биоаналитической лаборатории, являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕЭК № 79 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- Решение Совета ЕЭК № 77 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»;
- Решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕАЭК № 85 от 03.11.16 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»;

- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Topic Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;
- ICH Topic Q9. Quality Risk Management. Методическое руководство «Управление рисками»;
- ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования);
- Приказ Минздрава Российской Федерации №200н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916н от 14.06.13 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

Полина Владиславовна Гремякова (Центр метрологии и консалтинга «Поверие») в своем докладе [6] рассказала о важных аспектах при проведении GLP аудита биоаналитической лаборатории, таких как разработка и валидация методов, регламентированных приложением 6 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85).

Ранее в работе Г. В. Раменской и соавт. (2011) дана оценка требований к валидации биоаналитических методик в соответствии с документами U. S. FDA и Европейского медицинского агентства (EMA). Описаны подходы к установлению основных валидационных характеристик биоаналитической методики: специфичности, линейности, прецизионности (на уровнях inter-day/within run и intra-day/between run), правильности (на уровнях inter-day/within run и intra-day/between run), предела количественного определения и стабильности. Приведены рекомендации по оценке приемлемости анализа испытуемых образцов.

В рамках конференции GLP-PLANET Игорь Евгеньевич Шохин (ООО «Центр фармацевтической аналитики») в своем докладе [7] определил проблемы отсутствия государственного регулирования биоаналитического этапа биоэквивалентности, а также привел примеры выявленных несоответствий с возможной их интерпретацией.

Важность биоаналитической части в изучении биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов описана в статье В. В. Чистякова (2013). Окончательное заключение о биоэквивалентности (или небиоэквивалентности) сравниваемых препаратов делается на основе фармакокинетического анализа, сопровождающегося статистической обработкой данных. От выбранного аналитического метода и методик, используемых при количественном определении анализируемого вещества в биообъекте, зависит правильность вывода о фармакокинетическом подобии тестируемого препарата и препарата сравнения.

[6] https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gremyakova-p..pdf
[7] https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/shohin-i..pdf

Повышение точности и клинической информативности результатов исследований является на сегодняшний день одним из основных направлений развития лаборатории. В статье Н. А. Ковязина и соавт. (2016) представлен алгоритм оценки качества иммунохимических исследований (в части, касающейся аналитического этапа) и пример применения на практике результатов такой оценки.

На большом объеме экспериментальных данных В. М. Косман и соавт. (2020a) приводят опыт лаборатории по разработке биоаналитических методик методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Основное ограничение чувствительности ВЭЖХ-УФ-методик, широко используемых для анализа лекарственных веществ в биологических образцах (плазме крови, тканях и органах), связано со значимым фоновым влиянием матриц биообразцов (Косман В. М., Карлина М. В., 2020; Косман В. М. и соавт., 2020b).

Все чаще в качестве аналитов для изучения фармакокинетики начинают использовать биомаркеры (Косман В. М. и соавт., 2020c; 2021).

4. **Клинико-диагностическая лаборатория** реализует этап доклинических и клинических испытаний и решает следующие задачи: оценивает безопасность и переносимость, а также эффективность лекарственных средств на основании динамического клинического наблюдения за объективными данными состояния лабораторных животных и/или добровольцев (клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования и др.).

Базовые регулирующие документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕЭК № 79 от 3.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- Решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- ГОСТ Р ИСО 15189–2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»;
- ГОСТ Р ИСО 53022–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований (часть 1–4)»;
- ГОСТ Р ИСО 53079–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований (часть 1–4)»;
- ГОСТ Р 53133–2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований (часть 1–4)»;
- Решение Совета ЕЭК № 79 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Topic Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;
- ICH Topic Q9. Quality Risk Management. Методическое руководство «Управление рисками»;

- ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования);
- Приказ Минздрава России №200н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916н от 14.06.13 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

К данному виду лабораторий применимы требования надлежащей клинической практики (GCP). Однако в виду «разрыва» в нормативном регулировании между GLP и GCP Ассоциацией качества исследований (RQA) в 2003 г. было предложено руководство по устранению этого разрыва. 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 (Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009).

При этом основная трудность, с которой сталкиваются клинико-диагностические лаборатории, состоит в понимании того, каким образом в конкретной лаборатории внедрить систему управления качеством. С этой целью ВОЗ было утверждено руководство в виде веб-сайта «Инструмент поэтапного внедрения качества в лаборатории» [8].

Данный «инструмент» описывает пошаговый план внедрения системы управления качеством. «Шаги» плана — это «мероприятия». Для того чтобы внедрять систему управления качеством в логической последовательности, мероприятия были сгруппированы в четыре этапа [9], каждый из которых имеет свое назначение. «Инструмент» организован таким образом, что даже если система управления качеством будет внедрена в лаборатории не полностью, качество обслуживания улучшится с момента завершения 1-го этапа, а это уже принесет пользу.

Этап 1: обеспечение правильного и безопасного выполнения основного процесса лаборатории.

Этап 2: контроль и обеспечение качества, создание прослеживаемости.

Этап 3: обеспечение надлежащего управления, лидерства и организации.

Этап 4: непрерывное улучшение и подготовка к аккредитации.

В литературе вопросы качества в клинико-диагностических лабораториях также широко освещаются. Так, в работе Р. Г. Скворцовой (2013) освещены основные направления формирования современной клинико-диагностической лаборатории с позиций управления кадровыми ресурсами и процессом выполнения достоверных и качественных исследований.

В статье Ю. С. Хмель и соавт. (2021) проведено исследование, целью которого является оценка эффектности внедрения принципов бережливого производства (концепция LEAN) в деятельность клинико-диагностической лаборатории многопрофильного медицинского центра.

[8] https://extranet.who.int/lqsi/content/conduct-baseline-assessment-laboratory

[9] https://extranet.who.int/lqsi/ru/node/525

5. **Лаборатория патоморфологии и гистологии** в жизненном цикле лекарственного средства решает задачи:
   - прижизненной диагностики патологических состояний лабораторных животных, как задействованных в доклинических исследованиях, так и находящихся вне испытаний;
   - проведения аутопсии лабораторных животных для определения патологических процессов, болезней, а также установления причины смерти;
   - изготовления микропрепаратов из биологических тканей, полученных от лабораторных животных;
   - диагностики патологических состояний лабораторных животных путем изучения биопсийного и операционного материала;
   - оценки безопасности и переносимости, а также эффективности лекарственных средств на основании морфологического анализа органов и тканей лабораторных животных;
   - формирования гистологического архива исследования, обеспечения его сохранности.

Лаборатория патоморфологии и гистологии отличается от лабораторий другого типа, во-первых, как никакая другая, она находится на стыке клиники и науки, а во-вторых, понятие «метод» в данном типе лабораторий может быть отнесено только к этапу подготовки образца к исследованию, а само исследование (микроскопия) проводится специалистом на основании его знаний и опыта работы. Поэтому подходы к обеспечению и контролю качества работы этих лабораторий не так очевидны и их очень редко описывают не только в научной, но и нормативной литературе.

Базовые регулирующие документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- Приказ Минздрава России от 24.03.16 №179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований»;
- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- рекомендация Коллегии ЕЭК № 10 от 21.05.20 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Среди перечисленных регулирующих документов специализированными для лабораторий патоморфологии и гистологии лишь отчасти можно назвать Приказ Минздрава РФ от 24.03.16 №179н, но он регламентирует работу патолого-анатомических отделений в больницах и не описывает функционирование лабораторий в составе других организаций, и Рекомендацию Коллегии ЕАК № 10, которая в большей степени рассматривает объем исследований, но не характеризует деятельность лаборатории.

Я. А. Гущин — руководитель отдела гистологии и патоморфологии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» в своем докладе «Особенности проведения патоморфологического исследования лабораторных животных (на примере мышей) в рамках рекомендации ЕЭК № 10» [10] осветил трудности ее реализации.

Отдельными проблемами в данном виде лабораторий представляются организация и функционирование гистологического архива. Сохранность и доступность гистологического материала после окончания исследования являются обязательными условиями исследования, выполненного в рамках ДКИ. Однако ни условия, ни сроки хранения этих материалов не оговорены ни в одном из нормативных документов, поэтому ориентироваться в данном вопросе пока можно лишь на редкие публикации в периодической литературе (Шедько В. В. и соавт., 2016).

6. **Лаборатория контроля качества** в жизненном цикле лекарственного средства обеспечивает:
   - производство лекарственного средства; понятие «надлежащая лабораторная практика контроля качества» является неотъемлемой частью Правил GMP;
   - пострегистрационный этап (выборочный контроль качества лекарственного средства уполномоченными органами);

   выполняет следующие задачи:
   - осуществляет отбор проб, оценку соответствия нормативной документации (спецификациям), процедуры организации, документирования и выпуска, гарантирующие проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие, чтобы исходные и упаковочные материалы, не разрешенные для использования, а продукция — для реализации и поставки, не применялись до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям;
   - подтверждает соответствие лекарственного средства (посредством выборочного контроля) требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации.

Базовые регулирующие документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- решение Совета ЕЭК от 03.11.16 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»;
- ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»;
- решение Совета ЕЭК № 79 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Topic Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;

[10] https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gushhin-ya.a..pdf

- ICH Topic Q9. Quality Risk Management. Методическое руководство «Управление рисками»;
- ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования);
- Приказ Минздрава России №200н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916н от 14.06.13 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

В 2011 г. с целью гармонизации и стандартизации требований к лабораториям контроля качества на международном уровне ВОЗ разработала особые рекомендации GPCL: «Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories»

Рекомендации GPCL были подготовлены для того, чтобы создать сеть международных лабораторий контроля качества по единому стандарту. Эти рекомендации являются основой для национальных правил многих стран мира с целью подтверждения достоверности и точности результатов испытаний.

Основные проблемы, с которыми сталкивается испытательная лаборатория

Определение понятия «испытательная лаборатория — орган по оценке соответствия, аккредитованный для проведения испытаний», — изначально представлено в серии документов СДА (СДА-06–2009 «Термины и определения, используемые в Единой системе оценки соответствия в области промышленной, экологической безопасности, безопасности в энергетике и строительстве»). В СДА-15–2009 «Требования к испытательным лабораториям» дано более расширенное определение термина «испытательная лаборатория» — это орган по оценке соответствия:

- аккредитованный для проведения испытаний;
- осуществляющий один или несколько из следующих видов деятельности:
  - испытания;
  - калибровку;
  - отбор образцов, связанный с последующими испытаниями или калибровкой.

Примечательно, что определение термина «испытательная лаборатория» различается в нормативно-правовых актах, при этом в основополагающих нормативных документах испытательная лаборатория определена как орган по оценке соответствия (ГОСТ ISO/IEC 17000–2012 «Оценка соответствия. Словарь и общие принципы»).

В Федеральном законе № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных

средств» термин «испытательная лаборатория» используется 2 раза (статьи 36 и 52). И в том и в другом случае данный термин используется в контексте оценки соответствия лекарственного средства установленным требованиям, которая, как правило, осуществляется в лабораториях контроля качества лекарственного средства.

В соответствии с п. 3. статьи 11 Федерального закона № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств» лаборатории, выполняющие научные и доклинические исследования безопасности, нельзя в полной мере назвать испытательными, так как данные исследования не являются деятельностью по оценке соответствия. Такой вид лабораторий выполняет исследования веществ, свойства которых зачастую заведомо неизвестны. Цель доклинических исследований — определение данных свойств. В процессе доклинических исследований 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 Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств», 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».

Требует 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 таковой испытательных лабораторий, основная цель которых, согласно нормативным документам, — оценка соответствия заданным требованиям.

Таким образом, термин «испытательная лаборатория» наиболее всего применим только к одному виду лабораторий жизненного цикла лекарственного средства — лабораториям контроля качества. В отношении других видов лабораторий использование данного термина требует уточнения, так же как и степень применимости к ним требований соответствующих нормативных документов (в частности, ГОСТа Р ИСО/МЭК 17025–2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»).

- Испытательная лаборатория — организация по оценке соответствия.
- Доклинические исследования не являются процедурой по оценке соответствия, таким образом, доклиническая лаборатория становится организацией по оценке соответствия.

В июле 2021 г. вступил в силу Федеральный закон от 31.07.20 № 248-ФЗ «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации». Законом предусмотрен порядок, при котором учреждение проходит оценку соблюдения требований закона с помощью независимой аккредитованной органи-

зации. В этом случае контролирующий орган принимает результаты такой оценки и не проводит дополнительные проверки в случае успешных результатов процедуры оценки (ст. 54 Закона № 248- ФЗ).

Планируется, что более точно механизм будет отражен в поправках к Федеральному закону № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств» и соответствующих ведомственных нормативных актах.

С принятием Федерального закона от 28 декабря 2013 г. № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» с изменениями от 29 июля 2018 г. (действующими с 27 января 2019 г.) и сопутствующих ему подзаконных актов была окончательно сформирована нормативная база в сфере аккредитации. Разработанные Министерством экономического развития и Росаккредитацией поправки нацелены на закрепление дополнительных гарантий прав заявителей, борьбу с недобросовестными аккредитованными лицами, более четкую регламентацию работы экспертов по аккредитации и технических экспертов.

Аккредитация лаборатории является одним из важных механизмов обеспечения уверенности потребителей в качестве и компетентности работ, которые может выполнить лаборатория. Наличие аккредитации означает официальное признание способности лаборатории удовлетворить требования заказчиков в области испытаний, измерений или исследований, а также ее техническую компетентность при выполнении определенных видов испытаний и измерений.

Основная цель аккредитации лаборатории связана с обеспечением единства измерений и взаимного признания результатов измерений, тестирования и исследований. Если лаборатория имеет аккредитацию в определенной сфере деятельности, то это означает, что результаты ее работы являются точными и надежными.

Аккредитация лаборатории предоставляет ряд преимуществ. Эти преимущества связаны с маркетинговыми позициями лаборатории, внутренней организацией работы, взаимодействиями с заказчиками и потребителями услуг лаборатории.

Аккредитация лаборатории может отличаться в зависимости от того, какие работы выполняет лаборатория и ради каких целей эта лаборатория создавалась. Далеко не всем лабораториям требуется аккредитация для решения поставленных перед ними задач. В основном аккредитация необходима тем лабораториям, результаты работы которых должны быть признаны другими участниками рынка или профессионального сообщества.

К таким лабораториям относятся:

- испытательные;
- поверочные;
- аналитические.

Испытательные лаборатории — это лаборатории, которые работают с различными видами продукции, материалами и средами. Основное их назначение заключается в проведении испытаний образцов (продукции, материалов или элементов среды) на соответствие параметрам, установленным в нормативных документах.

Поверочные лаборатории — это лаборатории, решающие задачи обеспечения единства измерений. Основное назначение этих лабораторий заключается в создании гарантий точности и надежности результатов измерений. Аккредитация

поверочной лаборатории гарантирует соответствие показаний измерительных приборов и оборудования установленным эталонам и мерам, что в свою очередь обеспечивает признание результатов измерений.

Аналитические лаборатории — это лаборатории, которые решают исследовательские задачи. Аналитическая лаборатория должна выявить элементный состав представленных образцов и установить количественные значения элементов.

Если результаты работы лаборатории не требуют признания со стороны других участников экономической деятельности или профессионального сообщества, то аккредитация лаборатории может не проводиться. В частности, к таким видам лабораторий могут относиться учебные (при образовательных учреждениях) или решающие узкоспециализированные задачи (научные) (Серегина И. И., 2020).

Несмотря на то что все перечисленные лаборатории достаточно разные и нацелены на решение различных задач, есть общие аспекты деятельности и ее оценки:

1. Оборудование — метрологическое обеспечение (поверка, калибровка, аттестация, валидация, квалификация и т. д.).
2. Реагенты, реактивы, материалы — учет, хранение, маркировка, условия хранения и т. д.
3. Исследуемое вещество — учет, хранение, маркировка, архивирование и т. д.
4. Соблюдение принципов ведения документации (ALCOA).

На конференции были сформулированы основные тезисы по изменению взгляда на испытательные лаборатории в целом и на контроль качества их работы в частности:

1. Требуется доработка нормативной базы в отношении лабораторий разного типа.
2. Необходимо рассматривать все виды лабораторий в едином комплексе жизненного цикла лекарственного средства.
3. Применять интегральный подход: внедрять наиболее эффективные стандарты и практики, экстраполируя их с одного вида лабораторий на другой.
4. Взаимодействовать с регулирующими и экспертными организациями с целью внедрения наиболее эффективных и ценных практик.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). WHO, Geneva, Switzerland (2009) 28 pp. ISBN 978 92 4 159785 2. — URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08b54e5274a31e0000ac6/gclp-web.pdf (дата обращения 08.2021 г.) https://doi.org/10.2471/TDR.09.978-924-1597852.
2. Бондарева Е. Д., Макарова М. Н., Ковалева М. А., Ходько С. В., Макаров В. Г. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев) // Лабораторные животные для научных исследований. — 2018. — № 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/normativno-pravovoe-regulirovanie-deyatelnosti-pitomnikov-i-eksperimentalno-biologicheskih-klinik-vivariev (дата обращения: 07.2021 г.).

3. Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов // Ремедиум. — 2017. — № 3. — С. 54–58.
4. Енгалычева Г. Н., Сюбаев Р. Д., Горячев Д. В. Стандарты качества доклинических фармакологических исследований // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2019. — № 4. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-kachestva-doklinicheskih-farmakologicheskih-issledovaniy (дата обращения 07.2021).
5. Ковязин Н. А., Алхутов Н. А., Бардышев Н. А., Зыбин Н. Н., Калинин Н. М. От теории к практике. Роль контроля качества аналитического этапа исследований в повышении клинической информативности лабораторных тестов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — № 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ot-teorii-k-praktike-rol-kontrolya-kachestva-analiticheskogo-etapa-issledovaniy-v-povyshenii-klinicheskoy-informativnosti-laboratornyh (дата обращения: 07.2021 г.).
6. Косман В. М., Карлина М. В., Макарова М. Н. Опыт разработки биоаналитических методик методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Фармация. — 2020a. — № 69 (3). — С. 23–35. https://doi.org/10.29296/25419218-2020-03-04.
7. Косман В. М., Карлина М. В. Остаточное содержание белка в биообразцах плазмы крови лабораторных животных (кроликов) после подготовки проб к анализу методом ВЭЖХ-УФ // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2020. — № 23 (10). — С. 53–58. https://doi.org/10.29296/25877313-2020-10-08.
8. Косман В. М., Карлина М. В., Пожарицкая О. Н. Влияние условий пробоподготовки и режима хроматографирования на уровень фонового сигнала при ВЭЖХ-УФ-анализе плазмы крови // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2020b. — № 10 (2). — С. 121–128. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-121-128.
9. Косман В. М., Фаустова Н. М., Карлина М. В., Макаров В. Г., Макарова М. Н. Использование биомаркеров в фармакокинетических исследованиях лекарственных препаратов природного происхождения // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2021. — № 11 (1). — С. 24–35. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-24-35.
10. Косман В. М., Фаустова Н. М., Уракова И. Н., Карлина М. Н., Макаров В. Г. Ингибирование фермента дипептидилпептидазы-4 после перорального введения кроликам экстракта гонад морских ежей (*Strongylocentrotus droebahiensis*) как возможный биомаркер фармакокинетики // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2020c. — № 9 (3). — С. 158–165. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-158-165.
11. Медведевских М. Ю., Барановская В. Б. Проверка квалификации и другие виды межлабораторных сличений. Информационная брошюра eurachem // Эталоны. Стандартные образцы. — 2017. — № 3 (4). — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/proverka-kvalifikatsii-i-drugie-vidy-mezhlaboratornyh-slicheniy-informatsionnaya-broshyura-eurachem (дата обращения: 07.2021 г.).