

УДК 615.12

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.53.38.004>

РОССИЙСКИЕ ИСПЫТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ: АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ СИСТЕМ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ ПРИНЦИПОВ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

А.А. Таубэ, канд. фарм. наук, доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ЦПК НИР, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, taubeaa@exrmed.ru

А.А. Шарафиева, магистрант кафедры экономики и управления, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, alina.sharafieva@pharminnoteh.com

Л.В. Шигарова, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник ОНИР, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, larisa.shigarova@pharminnotech.com

Е.В. Флисюк, доктор фарм. наук, профессор, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, elena.flisyuk@pharminnotech.com

А.В. Москвин, доктор хим. наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, andrei.moskvin@pharminnotech.com

На основании анализа документов предложены 11 практических шагов по внедрению в деятельность испытательных центров, проводящих неклинические исследования лекарственных средств в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Даны рекомендации для руководства и ответственных за внедрение в лаборатории стандартов ИСО. Внедрение системы менеджмента качества в соответствии со стандартами ISO серии 9000 (ГОСТ Р ИСО 9000-2015) является первым этапом подготовки испытательного центра к внедрению требований надлежащей лабораторной практики. Российские лаборатории, проводящие неклинические испытания на этапе разработки лекарственных средств, могут достичь значительных

успехов, внедряя требования международного стандарта ISO 9001 в свою деятельность. На основе стандартов ИСО серии 9000 сформированы основные этапы по созданию системы менеджмента качества (СМК) в лаборатории, проводящей доклинические исследования.

Ключевые слова: доклинические исследования, неклинические исследования, система качества, надлежащая лабораторная практика, испытательный центр, ИСО 9001

Внедрение надлежащей лабораторной практики (GLP) в международной практике в деятельность испытательных центров (ИЦ), проводящих доклинические

(неклинические) исследования (ДИ), является обязательным для регистрации лекарственных средств (ЛС) или получения разрешения на маркетинг от соответствующего регулирующего органа путем проведения ДИ безопасности и клинических испытаний. Качество и воспроизводимость ДИ являются критериями, в значительной мере определяющими безопасность и эффективность лекарственных средств. Научные исследования в области разработки ЛС становятся все более конкурентными и более сложными. Это требует от разработчиков постоянного улучшения качества проводимых исследований, что, в свою очередь, ставит вопросы надежности и воспроизводимости получаемых в ходе исследований данных, а также стандартизации методологий. Кроме того, глобализация и появление новых рынков требуют новых подходов к фундаментальным разработкам ЛС [1].

Внедрение GLP в деятельность российских лабораторий, а также подтверждение их соответствия GLP, признаваемое международными организациями и регуляторными органами, значительно сокращает сроки и стоимость проводимых исследований [2], а также позволяет использовать результаты ДИ на международном рынке.

Одним из требований GLP является создание и функционирование системы обеспечения качества.

Стандарт ISO 9000:2015 описывает фундаментальные концепции и принципы менеджмента качества, которые универсально применимы в РФ: ГОСТ Р ИСО 9000-2015 [3]. Стандарт ISO 9001 – в России ГОСТ Р ИСО 9001-2015 – устанавливает требования к системе менеджмента качества в организациях [4]. ISO 9001 широко принят в лабораториях Европейского союза различного профиля в качестве стандарта управления качеством [5–9]. Однако внедрение ISO не может гарантировать качество ДИ [10]. Стандарт

ISO 9001 предполагает общий подход и предназначен для организаций всех размеров и типов, занимающихся различными видами деятельности [11,12]. Требования стандарта ISO 9001 – процессный подход, реализуемый посредством цикла PDCA (plan-do-check-act), обеспечивая логическую и научную модель управления для постоянного улучшения качества и рискориентированный подход [4,13]. Ограничением применения этого стандарта является то, что он не стандартизирует технические требования, позволяя устанавливать разные уровни качества для каждой лаборатории, даже когда проводятся одни и те же исследования [5]. Другое ограничение стандарта ISO 9001 заключается в том, что не предъявляются требования к эффективности. Сам по себе стандарт ISO 9001 не гарантирует, что полученный результат является результатом, основанным на доказательствах.

В ДИ повышенное внимание уделяется таким аспектам, как исследование фармакологической безопасности и токсикологические исследования, которые непосредственно связаны с конечным результатом и должны проводиться в соответствии с принципами GLP [14–16]. Многие факторы имеют решающее значение в конечном результате любого ДИ [17]. Также один из столпов ISO – удовлетворенность клиента не может быть вполне достигнута в рамках ДИ ЛС, так как многие из проводимых ИЦ исследований являются «уникальными, с малопредсказуемым результатом» [18].

Целью исследования явилось изучение нормативных документов по надлежащей лабораторной практике и системам качества и разработка рекомендаций для внедрения системы менеджмента качества в соответствии со стандартом ИСО 9001:2015 для реализации принципов международных стандартов GLP в российских лабораториях, проводящих ДИ ЛС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования послужили российский и международные нормативные акты по надлежащей лабораторной практике и системам менеджмента качества. В исследовании были использованы эмпирические методы: анализ и синтез, логические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Правовое поле регулирования GLP в России. В России в настоящий момент сформирована необходимая нормативная база по ДИ [14]. Однако по сведениям Федеральной службы по аккредитации на 22 июня 2020 года аккредитованы на соответствие требованиям GLP ОЭСР 12 лабораторий, из них 9 – на испытание лекарственных средств [19]. Основным документом, регулирующим обращение лекарственных препаратов, является Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ. В «Правилах признания и оценки соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития», утвержденных постановлением правительства РФ от 20 сентября 2019 г. №1227 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития», указан список документов, регулирующих соответствие испытательных центров требованиям GLP. Минздравом РФ издан ряд постановлений о внедрении принципов GLP для ДИ лекарственных средств, а в 2015–2016 годах правительством РФ введена серия национальных стандартов. Большинство этих стандартов – переведенные документы

ISO. В настоящее время документом, регулирующим ДИ, является приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Этот приказ гласит о том, что принципы GLP применимы ко всем ДИ, касающимся разработки лекарственных средств. Данный документ содержит общие положения, относящиеся к национальному стандарту ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и иным соответствующим ГОСТам, которые идентичны GLP ОЭСР.

Как показал анализ нормативных документов, концепция разработки системы качества не изложена в Правилах надлежащей лабораторной практики. За основу разработки системы качества целесообразно взять методологию разработки и внедрения системы качества в соответствии со стандартами ISO серии 9000. Целью системы качества является предотвращение ошибок, выявление их источников, совершенствование процессов и предоставление доказательств соответствия требованиям. Удобно интегрировать специфические требования GLP с общими требованиями стандарта ISO 9001:2015 для внедрения СМК, которая использует преимущества более целостного и системного характера последней, обеспечивая при этом соответствие требованиям GLP.

Внедрение требований ГОСТ Р ИСО 9000-2015 в деятельность испытательных центров, проводящих неклинические испытания лекарственных средств.

Этап 1: Принятие руководством стратегии качества

Поскольку решение о применении СМК является стратегическим для организации решением [20,21], администрация ИЦ должна продемонстрировать приверженность к внедрению СМК, согласно стандарту ISO 9001, в организации. Для этого необходимо

определить политику ИЦ в области качества, на всех уровнях поставить цели в области качества и довести их до сведения каждого сотрудника. Примеры целей для ИЦ:

1. Получение результатов ДИ высокого качества, удовлетворяющих нормативным требованиям и ожиданиям спонсоров;
2. Ориентация на стандарты как в области качества (стандарты ISO серии 9000), так и международный стандарт GLP.
3. Улучшение коммуникации и корпоративной культуры качества внутри ИЦ.

Этап 2. Обучение персонала

Необходимо проводить информационные программы по СМК и самого стандарта ИСО серии 9001 для обучения персонала ИЦ о целях системы менеджмента качества, преимуществах, которые она дает, методах работы, а также о роли и обязанностях каждого сотрудника в рамках системы. Программы обучения должны быть организованы для различных категорий сотрудников. Обучение должно охватывать базовые концепции СМК, стандарты и их общее влияние на стратегические цели испытательного центра, измененные процессы и возможные последствия системы для культуры труда [22].

Этап 3. Проведение анализа первоначального состояния

Следующим шагом в процессе внедрения является сравнение существующей в организации системы качества, если таковая существует, с требованиями внедряемого стандарта. Стандарт подразумевает назначение одного или нескольких ответственных, которые будут проводить политику руководства по внедрению СМК. На данном этапе необходимо провести учет существующей СМК. Эффективные действующие стандартные процедуры могут быть включены в новую систему управления качеством. Документы, требующие внесения изменений

или доработки, должны быть идентифицированы и перечислены. При внедрении СМК акцент делается на совершенствование существующих процессов или реорганизацию процессов.

Этап 4. Составление плана реализации проекта

План реализации проекта, или план внедрения, предусматривает выявление и описание процессов, необходимых для приведения СМК организации в полное соответствие со стандартом. План должен включать в себя: качественную документацию для разработки, цель системы, назначение ответственных лиц; обучение, ресурсы, предполагаемую дату завершения. В плане должны быть определены обязанности различных отделов, персонала и установлены сроки завершения мероприятий. После утверждения план пересматривается и обновляется по мере продвижения процесса его осуществления. Итогом данного этапа должна стать четко определенная структура ИЦ с разделением полномочий, делегированных подразделениям и сотрудникам, а также сформированы определенные и оцениваемые цели в области качества [22].

Этап 5. Разработка документации по системе менеджмента качества

Документация является наиболее распространенной областью несоответствия в организациях, желающих внедрить СМК, согласно стандарту ISO 9001. Документация по СМК включает в себя [21]: заявления о политике в области качества и целях в области качества; руководство по качеству; документированные процедуры; документы, необходимые организации для обеспечения эффективного планирования, функционирования и контроля своих процессов. Это могут быть: рабочие инструкции, формы, планы качества, технические инструкции, внешние документы, записи.

Этап 6. Документальный контроль

Обязательным требованием стандартов ИСО серии 9000 является документирование системы менеджмента качества организации [21,23]. Организация сама может определять количество необходимых и достаточных документов. Главное условие: система управления документооборотом должна быть максимально простой в эксплуатации и позволять своевременно актуализировать документы [24,25]. Структура взаимодействия документов системы менеджмента качества может быть иерархической. Рекомендуются [21], чтобы документы создавал персонал, непосредственно вовлеченный в выполняемую деятельность, на которую разрабатывается документ.

Этап 7. Осуществление плана

Эффективная практика заключается во внедрении документированной СМК по мере разработки документации, хотя это может быть более эффективным в более крупных ИЦ. СМК может быть внедрена в масштабах всего ИЦ одновременно или поэтапно.

Этап 8. Внутренний аудит

Когда установленная СМК функционирует в течение нескольких месяцев, необходимо провести внутренний аудит – самоконтроль предприятия на соответствие требованиям стандарта ISO 9001:2015 [22]. В дальнейшем плановые аудиты проводятся регулярно [26]. Внутренние аудиты качества проводятся для проверки того, что установленная СМК:

- соответствует плану и требованиям стандарта ISO 9001:2015;
- эффективно реализуется и поддерживается.

Целесообразно обучить аудитору нескольких сотрудников. Аудит должны проводить сотрудники, не работающие в отделе, проходящем аудиторскую проверку.

Этап 9. Обзор системы управления

После получения отчетов по результатам внутреннего аудита необходимо провести управленческий обзор и принять корректирующие действия. Обзор должен включать оценку рисков и возможностей для совершенствования и необходимости внесения изменений в систему управления качеством, включая политику и цели в области качества.

Этап 10. Внешний аудит

Далее проводится внешний аудит для предварительной оценки готовности организации и оценки внедрения стандартов ИСО. Внешний аудит осуществляется с привлечением сторонней организации, независимого и квалифицированного аудитора. Иногда органы по сертификации предоставляют данную услугу.

Этап 11. Сертификация на соответствие ГОСТ Р ИСО 9001-2015

После положительных результатов внешнего аудита можно подавать заявку на сертификацию ИЦ по ГОСТ Р ИСО 9001-2015 в орган по сертификации, аккредитованный в данной области Федеральной службой по аккредитации.

Сертификация на соответствие ГОСТ Р ИСО 9001-2015 не должна быть конечной целью или разовым мероприятием. В соответствии с принципами ISO, лаборатория должна постоянно стремиться к повышению эффективности и пригодности СМК.

ВЫВОДЫ

1. Возникновение необходимости в соответствии отечественных испытательных центров, которые занимаются проведением доклинических исследований, обусловлено гармонизацией российских нормативных

требований к доклиническим исследованиям с принципами GLP ОЭСР.

2. На основании анализа требований международных стандартов ISO серии 9000 и GLP целесообразно внедрение системы менеджмента качества в соответствии со стандартами ISO серии 9000 (ГОСТ Р ИСО 9000-2015, ГОСТ Р ИСО 9001-2015, ГОСТ Р ИСО 9004-2019) как стратегической платформы для подготовки к подтверждению соответствия доклинических исследований принципам надлежащей лабораторной практики. Испытательных центров, проводящий доклинические исследования, может достичь значительных успехов, внедряя требования международного стандарта ISO серии 9000 в свою деятельность, что включает создание спецификации СМК, например Руководства по качеству как необходимого элемента при формировании системы менеджмента качества.

3. Сформулированы и предложены 11 этапов по внедрению СМК в деятельность испытательных центров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liguori G.L., Kisslinger A. *Standardization and reproducibility in EV research: the support of a Quality Management System // Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*. – 2020. – 9 July. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.abl.2020.05.005>.
2. Чистяков И.Н., Канустин М.В., Арутюнян А.В. *Организации, управляющие исследовательскими центрами в доклинических исследованиях лекарственных средств (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2015. – №4(13). – С. 148–152.
3. ГОСТ ИСО 9000-2015 «Национальный стандарт РФ. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь». – М.: Стандартинформ, 2015.
4. ГОСТ ИСО 9000-2015 «Национальный стандарт РФ. Системы менеджмента качества. Требования». – М.: Стандартинформ, 2015.
5. Pereira P., Westgard J.O., Encarnação P., Seghatchian J., Gracindade Sousa G. *Quality management in European screening laboratories in blood establishments: A view of current approaches and trends // Transfusion and Apheresis Science*. – 2015. – V. 52(2). – P. 245–251. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.02.014>.
6. Latan H., Jabbour C.J. C., Lopes de Sousa Jabbour A.N., Fiorini P.C., Foropon C. *Innovative efforts of ISO 9001-certified manufacturing firms: Evidence of links between determinants of innovation, continuous innovation and firm performance // International Journal of Production Economics*. – 2020. – V. 223. May, 107526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2019.107526>.
7. William E. Grizzle, Elaine W. Gunter, Katherine C. Sexton, and Walter C. Bell // *Quality Management of Biorepositories/Biopreservation and Biobanking*. Jun. – 2015. – P. 183–194. DOI: <http://doi.org/10.1089/bio.2014.0105>.
8. Kauffmann H.-M., Kamp H., Fuchs R., Chorley B.N., Deferme L., Ebbels T., Hackermüller J., Perdichizzi S., Poole A., Ursula G., Sauer U.G., Tollefsen K.E., Tralau T., Yau C., Ravenzwaay B. *Framework for the quality assurance of 'omics technologies considering GLP requirements // Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2017. V. 91 (1). – P. 27–35.
9. Emma Davis, Katie Hampson, Christopher Bray, Kate Dixon, William Ollier, and Martin Yuille. *Selection and Implementation of the ISO 9001 Standard to Support Biobanking Research Infrastructure Development // Biopreservation and Biobanking*. Apr 2012. 162–167. DOI: <http://doi.org/10.1089/bio.2011.0044>.
10. Adiga U.S., Preethika A., Swathi K. *Sigma metrics in clinical chemistry laboratory – A guide to quality control // Al. Am. en J. Med. Sci*. – 2015. – V. 8(4): P. 281–287.

11. <http://ajms.alameenmedical.org/ArticlePDFs/10%20AJMS%20V8.N4.2015%20p%20281-287.pdf>.
12. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А., Гравченко Л.А., Федоренко Н.В. Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация // *Фармация и фармакология*. 2019; №7(3): С. 170–179. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179.
13. ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. URL: http://www.iso.org/iso/ru/catalogue_detail?csnumber=46486.
14. Westgard J.O., Westgard M.S. Six Sigma Quality Management System and Design of Risk-based Statistical Quality Control // *Clinics in Laboratory Medicine*. – 2017. V. 37 (1). P. 85–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.09.008>.
15. ГОСТ 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения».
16. Good laboratory practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. Handbook. – Geneva, 2nd ed. 2009.
17. Idowu L.B., Silvio D. Principles of good laboratory practice (GLP) for in vitro cell culture applications / *Standardisation in Cell and Tissue Engineering. Methods and Protocols Woodhead Publishing Series in Biomaterials*. 2013. – P. 127–147. DOI: <https://doi.org/10.1533/9780857098726.2.127>.
18. Al-Humadi N. Pre-clinical toxicology considerations for vaccine development // *Vaccine*. – 2017. – V. 35 (43). – P. 5762–5767.
19. Енгальчева Г.Н., Сябаев Р.Д., Горячев Д.В. Стандарты качества доклинических фармакологических исследований // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2019. – №9(4). – С. 248–255. DOI: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-248-255>.
20. <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/reestr-ispytatelnykh-laboratoriy-tsentrov-sootvetstvuyushchikh-printsipam-nadlezhashchey-laboratorno/> (дата обращения: 05.04.2021).
21. ГОСТ Р 54985-2018 «Руководящие указания для малых организаций по внедрению системы менеджмента качества на основе ИСО 9001:2015». – М.: Стандартинформ, 2018.
22. ИСО/ТО 10013:2001 / ГОСТ Р ИСО/ТО 10013-2007 «Менеджмент организации. Руководство по документированию системы менеджмента качества». – М.: Стандартинформ, 2008.
23. ГОСТ Р 54138-2010 «Проведение самооценки деятельности предприятий на соответствие систем менеджмента качества предприятий. Требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 9001-2008». – М.: Стандартинформ, 2012.
24. Шамхалаев Г.М., Моглиевская Г.И., Бельшева В.С. Система менеджмента качества (СМК): теоретические и практические аспекты внедрения и функционирования // *Устойчивое развитие науки и образования*. – 2019. №1. – С. 66–70.
25. Осмоловская И.А., Зарочинская О.В., Емельянов М.О., Сомов Д.В. Проблемы соответствия целостности записей требованиям надлежащей производственной практики. Сообщение 1. Актуальность сохранения целостности записей // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №2(19). – С. 278–282.
26. Меркель В.А., Стародубцев С.В., Черемин Р.А. Внедрение системы управления качеством в медицинской организации // *Управление качеством в здравоохранении*. – 2015. – №1. – С. 14–23.
27. Крылатова А.А., Шохин И.Е., Образцова Е.П. Сертификация системы менеджмента качества ООО «Центр фармацевтической аналитики» по требованиям стандарта ISO 9001:2015 (ГОСТ Р ИСО 9001-2015) (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019. – Т. 8. – №1. – С. 113–117.

RUSSIAN TESTING CENTERS: ASPECTS OF DEVELOPING QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS FOR IMPLEMENTING THE PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE

A.A. Taube, A.A. Sharafieva, L.V. Shigarova, E.V. Flisyuk, A.V. Moskvina

St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

Based on the analysis of the documents, 11 practical steps were proposed to introduce the requirements of GOST R ISO 9001-2015 into the activities of testing centers conducting non-clinical trials of drugs. Recommendations are given for the management and those responsible for the implementation of ISO standards in the laboratory.

Based on the analysis of the requirements of international standards ISO 9001:2015 and GLP, it can be concluded that the decision to implement a quality management system in accordance with the ISO 9001 series (GOST R ISO 9001-2015) as the first stage of certification of a testing center for compliance with the requirements of an appropriate laboratory practice. Russian laboratories conducting non-clinical trials at the stage of drug development can achieve significant success by implementing the requirements of the international standard ISO 9001 in their activities.

Based on ISO 9001 standards, steps are proposed to create a Quality Management System in an organization conducting preclinical research: management commitment and appointment of a quality representative, training of employees in ISO 9001, initial state analysis and planning, development of documents at appropriate levels, monitoring of implementation processes and audit.

Keywords: preclinical research, quality system, Good Laboratory Practice, testing center