



И.С. Гиба 
К.Р. Салиева  
А.А. Батуева 
И.В. Григорьева 
Р.В. Драй 

Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕРОФАРМ»,
ул. Связи, д. 34а, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, 198515,
Российская Федерация

✉ Салиева Камилла Рахмановна; kamilla.salieva@geropharm.com

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Важными задачами при создании лекарственных средств являются формирование в области фармацевтической разработки системы менеджмента качества (СМК) и разработка инструментов оценки ее эффективности.

ЦЕЛЬ. Предложить модель системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических препаратов, а также разработать механизм оценки эффективности функционирования данной системы в различных подразделениях научно-исследовательского центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе представлены данные о результатах внутренних аудитов научно-исследовательского центра, результаты работы с несоответствиями и данные о документообороте. Значения параметров для расчета индекса качества регистрировали в валидированных Excel-файлах. Для анализа и визуализации данных использовали программный продукт Microsoft Power BI (Business Intelligence), предназначенный для бизнес-анализа данных. Основными используемыми компонентами платформы Power BI являлись Power BI Desktop и Power BI Service.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Внедрена СМК и разработан механизм, позволяющий проводить оценку эффективности работы СМК в подразделениях научно-исследовательского центра вне зависимости от индивидуальных требований к каждому подразделению.

ВЫВОДЫ. Предложены модель организации СМК в области фармацевтической разработки биотехнологических препаратов и инструмент (индекс качества) для сбора оцифрованных данных, проведения унифицированного мониторинга и отслеживания динамики изменения состояния СМК вне зависимости от индивидуальных требований к каждому подразделению. Отмечено, что индекс качества может быть применен не только в отношении подразделений разработки лекарственных препаратов, но и в отношении других научных подразделений ввиду его универсальности, простоты и возможности модификации за счет введения дополнительных индивидуальных показателей качества.

Ключевые слова: система менеджмента качества; СМК; фармацевтическая разработка; разработка лекарственных препаратов; биотехнологические лекарственные препараты; стандартная операционная процедура; внутренние аудиты; инспекции

Для цитирования: Гиба И.С., Салиева К.Р., Батуева А.А., Григорьева И.В., Драй Р.В. Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):62–71. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ivan S. Giba 
Kamilla R. Salieva 
Anastasia A. Batueva 
Irina V. Grigorieva 
Roman V. Drai 

Quality Management in Pharmaceutical Development of Biotechnology-Derived Medicinal Products: Implementation and Evaluation

GEROPHARM LLC,
34A Svyazi St., St Petersburg, Strelna 198515, Russian Federation

✉ Kamilla R. Salieva; kamilla.salieva@geropharm.com

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. One of the challenges associated with the development of medicines lies in creating a quality management system (QMS) and tools to assess its performance.

AIM. The study aimed to propose a QMS model for the development of biotechnology-derived medicinal products and a performance evaluation tool for this QMS universally applicable in the research centre of the company regardless of the specific activities of its individual divisions.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed internal audit outcomes, non-compliance responses, and the document flow of the research centre. Parameter values for quality index (QI) calculations were entered into validated Microsoft Excel spreadsheets. Data analysis and visualisation involved using the Microsoft Power Business Intelligence (BI) business analytics platform (mainly, the Power BI Desktop and Power BI Service components).

RESULTS. The QMS was implemented, and the authors proposed their QMS performance evaluation tool universally applicable to all the divisions of the research centre.

CONCLUSIONS. The authors proposed their QMS model for the development of biotechnology-derived medicinal products and the QI tool for collecting digital data, carrying out standardised monitoring, and tracking QMS status changes. The QI tool is universal for all company departments regardless of their requirements, easy to use, and customisable by adding individual company-specific quality parameters. This makes the QI tool applicable not only to drug development departments but also to other research units.

Keywords: quality management system; QMS; pharmaceutical development; drug development; biotechnology-derived medicinal products; standard operating procedure; SOP; internal audits; inspections

For citation: Giba I.S., Salieva K.R., Batueva A.A., Grigorieva I.V., Drai R.V. Quality management in pharmaceutical development of biotechnology-derived medicinal products: implementation and evaluation. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):62–71. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

В связи с возрастающей многополярностью мира, необходимостью укрепления национального суверенитета, а также учитывая возможность возникновения и быстрого распространения эпидемий, остро стоит вопрос об ускорении фармацевтической разработки и быстром выводе лекарственных препаратов на рынок. Развитие системы менеджмента качества (СМК), позволяющей обеспечить целостность данных в процес-

се разработки и производства лекарственного препарата (ЛП), а также систематизировать работу сотрудников в области применения новых методов исследований при разработке ЛП, является актуальной задачей.

Система менеджмента качества на фармацевтическом производстве должна соответствовать требованиям государственных¹ и международных² организаций, рекомендациям Всемирной

¹ Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. Food and Drug Administration; 2023.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». EudraLex — Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. V. 4.

организации здравоохранения (ВОЗ)³, Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use, ICH)⁴ и Конвенции по фармацевтическим инспекциям (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)⁵. Инструменты и методы приведения СМК в соответствие с этими требованиями описаны в документах Международной ассоциации фармацевтического инжиниринга (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE), Ассоциации производителей парентеральных лекарственных средств (Parenteral Drug Association, PDA), Американского общества по испытанию материалов (American Society for Testing and Materials, ASTM) и др. В периодических изданиях публикуются как рекомендации представителей регуляторных органов по развитию СМК в области производства лекарственных средств и медицинских изделий [1–4], так и результаты научных исследований по данной теме [5–7]. В последние годы произошла смена парадигмы фармацевтической разработки: вместо подхода, ориентированного на испытания конечного продукта (Quality by Test, QbT), используют подход, направленный на обеспечение качества лекарственных средств путем управления рисками на всех этапах производства (Quality by Design, QbD) [8–12], рекомендованный ICH в 2009 г.⁶

Однако принципы и требования к организации СМК в области фармацевтической разработки описаны достаточно поверхностно⁷, а конкретные механизмы внедрения СМК и оценки ее надлежащего функционирования не описаны вовсе [13, 14].

Важность развития этого направления неоднократно подчеркивалась ВОЗ, и в момент написания данной статьи рекомендации по надлежащей практике фармацевтической разработки

находились на этапе формирования⁸. Учитывая, что научные данные, полученные в ходе фармацевтической разработки, входят в Общий технический документ (Common Technical Document, CTD) модуля 3 «Качество», переоценить их значение для вывода лекарственного препарата на рынок невозможно.

Сложность создания СМК в области фармацевтической разработки и оценки ее эффективности, по мнению авторов, заключается в невозможности унифицировать требования к результатам работы различных производственных подразделений, аналитических лабораторий и научно-исследовательских центров, деятельность которых регулируется различными нормативными документами. Так, в разработке биотехнологических препаратов принимают участие не только подразделения, которые занимаются ведением штаммов продуцентов, определением критических параметров процессов (Critical Process Parameters, CPPs) ферментации, выделения, очистки, получения готовых лекарственных форм, определением критических показателей качества (Critical Quality Attributes, CQAs), но и подразделения, в сферу деятельности которых входит анализ образцов сырья и полупродуктов согласно требованиям ISO:17025⁹, а также разработка и валидация аналитических методик контроля качества, включая трансфер методик на производственные площадки. Также в разработке ЛП участвуют подразделения, проводящие доклинические исследования в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)¹⁰.

В настоящее время модели формирования СМК и инструменты ее оценки в области фармацевтической разработки на государственном уровне отсутствуют, несмотря на отдельные попытки создать международные организации, уполномоченные решать подобные вопросы¹¹.

³ WHO Guidelines: Production. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/guidelines/production>

⁴ ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for active pharmaceutical ingredients. CPMP/ICH/4106/00. London: EMA; 2000.

⁵ PE 009-16 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes. PIC/S; 2022.

⁶ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004. London: EMA; 2009.

⁷ Там же.

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011. London: EMA; 2012.

⁸ QAS/20.865/Rev1 Draft working document for comments: WHO good practices for research and development facilities of pharmaceutical products. WHO; 2021.

⁹ ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.

ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

¹⁰ ENV/MC/CHEM(98)17. Principles on Good Laboratory Practice. OECD; 1997.

ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

¹¹ Good Research Practice. Stockholm: Swedish Research Council; 2017.

UK Medical Research Council. <https://www.ukri.org/about-us/mrc/our-policies-and-standards/research/>

Цель работы – предложить модель системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических препаратов, а также разработать универсальный механизм оценки эффективности функционирования данной системы в различных подразделениях научно-исследовательского центра.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи.

1. Разработать и внедрить СМК в научно-исследовательском центре (Research and Development, R&D) с учетом специфики работы его подразделений.
2. В ходе аудитов и инспекций выявить несоответствия в функционировании СМК.
3. Предложить универсальную метрику для оценки и анализа эффективности СМК научно-исследовательского центра.
4. Проанализировать состояние СМК научно-исследовательского центра и эффективность работы его подразделений за выбранный период.

Материалы и методы

Внедрение СМК и универсальной метрики для оценки и анализа было реализовано в подразделениях R&D центра ООО «ГЕРОФАРМ», занимающегося разработкой биотехнологических препаратов. В состав центра входили следующие подразделения (лаборатории):

- 1) лаборатория культивирования (Upstream Process, USP);
- 2) лаборатория выделения и очистки (Downstream Process, DSP);
- 3) лаборатория разработки готовых форм (Finished Dosage Form, FDF);
- 4) физико-химическая лаборатория (Chemical Physics Laboratory, CPL);
- 5) микробиологическая лаборатория (Microbiological Laboratory, MBL).

Задача лаборатории USP – разработка дизайна и получение генетических конструкций, создание штаммов-продуцентов, фармацевтическая разработка технологий культивирования. Задача лаборатории DSP – разработка процессов выделения и очистки, таких как хроматография, вирусная инаktivация, вирусная

фильтрация, диафильтрация и др. Задача лаборатории FDF – разработка состава готовой лекарственной формы, технологии производства, спецификаций, подтверждение сопоставимости препарата до и после изменения производственного процесса¹² и стабильности готового продукта при хранении. СМК в лабораториях USP, DSP и FDF была организована согласно ICH Q8 (R2)¹³ и ICH Q11¹⁴.

Задачи лаборатории CPL – разработка и валидация аналитических методик, используемых для контроля качества полупродуктов и готового продукта физико-химическими методами (спектральные, оптические, хроматографические, электрохимические), анализ образцов, полученных от USP, DSP и FDF в ходе фармацевтической разработки, а также проведение исследований сопоставимости и стабильности. СМК в подразделении CPL была организована согласно ГОСТ ISO/IEC 17025-2019¹⁵ и Приказу № 707¹⁶.

Задачи лаборатории MBL – разработка и валидация микробиологических методик для контроля качества полупродуктов и готового продукта, анализ образцов, полученных от USP, DSP и FDF в ходе фармацевтической разработки и проведение доклинических исследований. СМК в подразделении MBL была организована согласно принципам GLP¹⁷.

В каждой из лабораторий предварительно были разработаны и внедрены стандартные операционные процедуры (Standard Operation Procedures, SOPs), стандартные заполняемые формы и шаблоны, в совокупности описывающие весь процесс фармацевтической разработки.

Анализ СМК включал следующие направления работы:

- 1) внутренние аудиты (инспекции);
- 2) система работы с несоответствиями;
- 3) документооборот.

Внутренние аудиты (инспекции). Для каждого подразделения был составлен годовой план внутренних аудитов (инспекций). В соответствии со спецификой СМК аудиты (инспекции) подразделялись на несколько типов.

¹² EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. London: EMA; 2007.

¹³ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004. EMA; 2009.

¹⁴ ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011. EMA; 2012.

¹⁵ ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

¹⁶ Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 26.10.2020 № 707 «Об утверждении критериев аккредитации и перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации».

¹⁷ ENV/MC/CHEM(98)17. Principles on Good Laboratory Practice. OECD; 1997.
ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

Для подразделений USP, DSP и FDF проводились:

- аудит СМК;
- аудит процесса.

Для CPL:

- аудит общих требований к лаборатории;
- аудит структуры и ресурсов лаборатории;
- аудит процесса;
- аудит СМК.

Для MBL:

- инспекция испытательного центра;
- инспекция процесса;
- инспекция исследования.

Каждому аудиту (инспекции) присваивали индивидуальный номер кодирования: InA_XX, где XX — порядковый номер аудита (инспекции). Аудиты (инспекции) проводились службой обеспечения качества — отдельным независимым подразделением, не вовлеченным в разработку биотехнологических препаратов.

Работа с несоответствиями. Несоответствия, выявленные в ходе внутреннего аудита (инспекции), классифицировали по категориям: критические, значительные и незначительные. Для подразделений USP, DSP, FDF и CPL классификация была проведена следующим образом:

- критические — несоответствия, которые привели к получению ложных результатов и (или) нарушению целостности данных при проведении фармацевтической разработки;
- значительные — несоответствия, которые не могут классифицироваться как критические, но могут привести к значительному риску получения ложных результатов и (или) нарушения целостности данных; комбинация несоответствий, ни одно из которых само по себе не является значительным, но которые в совокупности представляют значительное несоответствие;
- незначительные — несоответствия, которые носят несистемный характер, не нарушают установленных требований и не влияют на целостность и качество полученных данных.

Для подразделения MBL несоответствия требованиям GLP классифицируются следующим образом:

- критические — несоответствия, влияющие на целостность и качество полученных данных лабораторного исследования;
- значительные — несоответствия, которые могут повлиять на целостность и качество полученных данных лабораторного исследования;

- незначительные — несоответствия, которые носят несистемный характер и не влияют на целостность и качество полученных данных лабораторного исследования.

По результатам аудита для устранения выявленных несоответствий сотрудники подразделений составляли план корректирующих и предупреждающих действий (Corrective and Preventive Action, CAPA) с указанием сроков выполнения. Руководитель подразделения утверждал план CAPA и передавал информацию в службу обеспечения качества, сотрудники которой проверяли эффективность реализации плана CAPA после устранения всех несоответствий при проведении очередного планового аудита (инспекции).

Документооборот. Для каждого подразделения был составлен годовой план разработки и пересмотра внутренних документов, включая SOPs, определены планируемые сроки введения и ответственные за разработку.

Индекс качества. Для универсальной оценки эффективности СМК подразделений, осуществляющих разработку биотехнологических лекарственных препаратов, было предложено использовать индекс качества (q), позволяющий учесть результаты внутренних аудитов (инспекций), работу над устранением несоответствий по планам CAPA и отношение SOPs, не введенных и введенных с нарушением сроков, к общему числу запланированных SOPs. Расчет q выполняли по формуле (1):

$$q = \frac{\sum y_x}{x} + \frac{x - \sum z_x}{x} + \frac{x_i - \sum a_{x_i}}{x_i} + \frac{x_i - \sum b_{x_i}}{x_i} + \alpha, q \rightarrow 0, \quad (1)$$

где x — число аудитов (инспекций) за анализируемый период; $\sum y_x$ — суммарное превышение норм несоответствий (отсутствие превышений $y = 0$, более пяти незначительных несоответствий $y = 1$, более двух значительных несоответствий $y = 2$, наличие критических несоответствий $y = 3$); $\sum z_x$ — сумма коэффициентов отклонений от норм по утверждению планов CAPA (не более 10 рабочих дней согласно внутренним процедурам R&D центра: при отсутствии отклонений от норм по утверждению планов CAPA или при отсутствии планов CAPA, если в результате аудита несоответствия не зафиксированы, $z = 1$, при наличии отклонений $z = 0$); x_i — число планов CAPA, по которым не были выполнены все запланированные

корректирующие действия; $\sum a_{x_i}$ – сумма коэффициентов отклонения от утвержденных сроков выполнения корректирующих действий по планам CAPA (отсутствие отклонений $\alpha = 1$, нарушение сроков выполнения корректирующих действий $\alpha = 0$); $\sum b_{x_i}$ – сумма коэффициентов отклонения от сроков выполнения корректирующих действий по планам CAPA на конец анализируемого периода (корректирующие действия выполнены на конец анализируемого периода $b = 1$, корректирующие действия не выполнены на конец анализируемого периода $b = 0$); α – отношение SOPs, не введенных и введенных с нарушением сроков, к общему числу запланированных SOPs на анализируемый период.

Анализ данных для расчета индекса q проводился один раз в квартал. Формула (1) позволяет учесть результаты проведенных аудитов (инспекций) за квартал, превышение установленных норм количества несоответствий, сроки утверждения планов CAPA, эффективность работы подразделений по устранению несоответствий за анализируемый период, эффективность разработки и внедрения внутренних документов (SOPs).

Значение параметров для расчета q вносили в валидированные Excel-файлы. Для анализа и визуализации данных использовали программный продукт Microsoft Power BI (Business Intelligence), предназначенный для бизнес-анализа данных. Основным компонентом платформы является Power BI Desktop, включающий Power Query (система для подключения к источникам данных и преобразования данных), Power Pivot (система для создания модели связанных между собой данных из нескольких источников и расчетов) и Power View (система для создания визуализаций: графиков, таблиц, диаграмм и т.д.). Для просмотра разработанного и опубликованного графического интерфейса использовали Power BI Service с ежедневным обновлением данных в панели мониторинга при регулярном подключении к локальным источникам данных (Excel-файлам).

Результаты и обсуждение

Количество проведенных в течение года аудитов (инспекций) представлено в *таблице 1*.

Вне зависимости от специфики деятельности к оценке работы подразделений были применены общие требования по допустимому количеству несоответствий, выявленных в ходе аудита (инспекции), а именно не более 0 критических, не более 2 значительных и не более 5 незначительных. Результаты аудитов (инспекций)

и информация по устранению несоответствий представлены в *таблице 2*.

Количество критических, значительных и незначительных несоответствий, выявленных в результате аудита (инспекции) для подразделений, представлено на *рисунке 1*.

Сравнение значений величины α , указанной в формуле (1), между подразделениями позволяет установить эффективность работы отдела по планированию и разработке внутренней документации, в данном случае SOPs, вне зависимости от количества документов. Результат выполнения утвержденных планов за год указан в *таблице 3*.

Выводы о выполнении планов по разработке SOPs на основании данных в *таблице 3* можно выразить в процентном отношении, например 100% выполнение плана зафиксировано в лаборатории CPL в 1 и 3 кварталах, 60% – в MBL в 3 квартале, а также невыполнение плана разработки документов в подразделении FDF на протяжении всего года. Результаты анализа эффективности СМК по индексу качества за год представлены в *таблице 4*.

Исходя из эмпирических значений, полученных по результатам аудитов за год, были установлены границы значений (рабочие зоны) индекса качества для отслеживания изменений состояния СМК подразделений с выделением «зеленой», «желтой» и «красной» зон:

- «зеленая» зона соответствует значениям $q < 1$. Нахождение q в данной зоне свидетельствует о том, что СМК является результативной;
- «желтая» зона соответствует диапазону значений $1 \leq q \leq 3$, характеризующих СМК как частично результативную. Требуется внедрение и реализация корректирующих мер;

Таблица 1. Количество проведенных аудитов (инспекций)

Table 1. Number of audits (inspections) conducted

Подразделение	Количество аудитов (инспекций)
Лаборатория культивирования (USP)	4
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	3
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	2
Физико-химическая лаборатория (CPL)	5
Микробиологическая лаборатория (MBL)	12
Общее количество	26

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 2. Сводная таблица результатов аудитов (инспекций) и информации по устранению несоответствий
Table 2. Summary of audit (inspection) results showing the status of non-compliances

Подразделение	Номер аудита	Соблюдение сроков утверждения плана CAPA	Действия по плану CAPA выполнены в срок	План CAPA выполнен на конец квартала
Лаборатория культивирования (USP)	InA_03	Да	Нет	Да
	InA_09	Да	Да	–
	InA_16	Да	Да	–
	InA_25	Да	Да	–
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	InA_06	Не применимо	–	–
	InA_13	Да	Нет	Да
	InA_15	Да	–*	–*
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	InA_05	Да	Нет	Нет
	InA_22	Да	–*	–*
Физико-химическая лаборатория (CPL)	InA_04	Да	Нет	Нет
	InA_10	Не применимо	–	–
	InA_18	Не применимо	–	–
	InA_21	Да	Нет	Нет
	InA_23	Да	–*	–*
Микробиологическая лаборатория (MBL)	InA_01	Не применимо	–	–
	InA_02	Да	Нет	Да
	InA_07	Да	Да	–
	InA_08	Не применимо	–	–
	InA_11	Да	Да	–
	InA_12	Не применимо	–	–
	InA_14	Не применимо	–	–
	InA_17	Не применимо	–	–
	InA_19	Да	Да	–
	InA_20	Не применимо	–	–
	InA_24	Не применимо	–	–
	InA_26	Да	Да	–

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «Не применимо» – нет плана CAPA ввиду отсутствия выявленных в ходе аудита несоответствий; «–» – действия не проводились.

* Завершение действий по плану CAPA было запланировано на год, следующий за анализируемым календарным годом. Выполнение этих действий будет учтено в квартальном расчете q следующего года.

- «красная» зона соответствует значению $q > 3$. Это свидетельствует о том, что СМК неэффективна и необходимо изменение процессов работы подразделения.

Динамика изменения значений q за анализируемый период, в нашем случае это календарный год, а также границы значений представлены на рисунке 2.

В течение года после внедрения данной системы оценки эффективности СМК в выбранных подразделениях наблюдалась разная динамика изменения значения q (рис. 2). Сотрудники лаборатории USP, находившейся в первом квартале в «желтой»

зоне при $q = 2,75$, в течение года предприняли ряд действий по снижению количества выявленных в ходе аудита несоответствий и выполнению плана CAPA для устранения выявленных несоответствий в установленные сроки, что позволило подразделению к концу четвертого квартала войти в «зеленую» зону эффективности со значением $q = 0,70$. Значения q для лаборатории DSP показали перманентное нахождение подразделения в «желтой» зоне, что свидетельствует о недостаточности или о неэффективности мер, предпринятых подразделением для улучшения значения индекса качества. В лаборатории FDF наблюдалась положительная тенденция

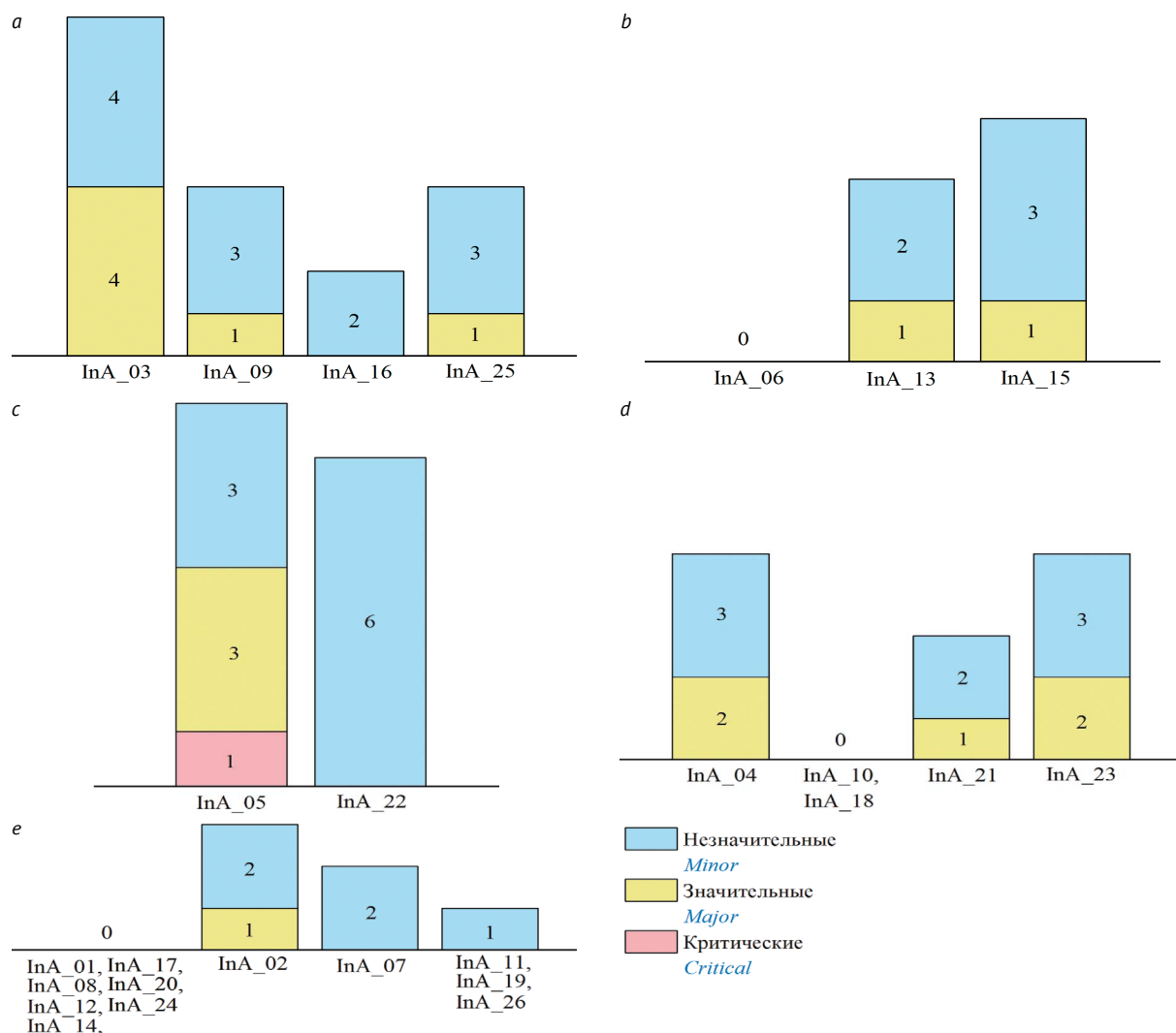


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Несоответствия, выявленные в результате аудитов (InA... – номера аудитов): а – в лаборатории культивирования, б – в лаборатории выделения и очистки, с – в лаборатории разработки готовых форм, д – в физико-химической лаборатории, е – в микробиологической лаборатории

Fig. 1. Non-compliances identified during internal audits (InA... show audit numbers) in the following divisions: a, Upstream Process; b, Downstream Process; c, Finished Dosage Form; d, Chemical Physics Laboratory; e, Microbiological Laboratory

по снижению значения q , которое в первом квартале составило 6,00 («красная» зона), а на конец четвертого квартала подразделение вышло на границу «желтой» и «зеленой» зон со значением $q = 1,00$. В следующем квартале при выполнении корректирующих мер можно ожидать выхода q FDF в «зеленую» зону. Значения q для CPL показали отрицательную динамику: в первом квартале эффективность работы подразделения находилась в «зеленой» зоне со значением $q = 0$, в период со второго по четвертый квартал значения q для CPL сместились в «желтую» зону, что говорит о необходимости проведения корректирующих мероприятий для улучшения работы СМК. Значения q для MBL демонстрировали положительную динамику: в первом квартале значение q находилось в «желтой» зоне и было

равно 1, но уже во втором квартале q сместилось в «зеленую» зону и оставалось в ней три квартала. Такая тенденция говорит не только о хорошем состоянии СМК в MBL, но и о достаточности мер по поддержанию ее эффективности в течение значительного периода.

Единый подход к оценке состояния СМК позволил сравнить эффективность работы подразделений между собой вне зависимости от специфики их деятельности. Расчет индекса качества был использован как визуальная количественная метрика (рис. 2) надлежащего функционирования СМК в подразделениях.

Ежеквартальный общий анализ данных о проведенных внутренних аудитах, результатах устранения несоответствий согласно разработанным планам

Таблица 3. Результаты расчета величины α за год
Table 3. Results of calculating the α -value for 1 year

Подразделение	Значение α			
	1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал
Лаборатория культивирования (USP)	0,75	0,71	0,57	0,70
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	1,00	1,00	1,00	1,00
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	1,00	1,00	1,00	1,00
Физико-химическая лаборатория (CPL)	0,00	1,00	0,00	1,00
Микробиологическая лаборатория (MBL)	1,00	0,50	0,40	0,64

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data
Примечание. α – соотношение SOPs, не введенных и введенных с нарушением сроков, к общему числу запланированных SOPs на анализируемый период.

Таблица 4. Результаты расчета индекса качества (q) за год
Table 4. Results of calculating the quality index (q) for 1 year

Подразделение	Универсальный индекс качества (q)			
	1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал
Лаборатория культивирования (USP)	2,75	1,71	0,57	0,70
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	1,00	1,00	2,00	1,00
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	6,00	3,00	3,00	1,00
Физико-химическая лаборатория (CPL)	0,00	1,00	2,00	1,00
Микробиологическая лаборатория (MBL)	1,00	0,50	0,40	0,64

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

корректирующих и предупреждающих действий позволил руководителям подразделений и руководству R&D центра в нужный момент выявить проблемы и выделить ресурсы на их решение.

Закключение

Предложена модель организации системы менеджмента качества научно-исследовательского центра фармацевтического предприятия по производству биотехнологических препаратов. Разработан универсальный механизм, позволяющий оценить эффективность функционирования системы менеджмента качества вне зависимости от индивидуальных требований к работе подразделений центра.

Введение индекса качества позволило регулярно осуществлять сбор оцифрованных данных и проводить унифицированный мониторинг системы менеджмента качества. На основании данного индекса были показаны тенденции улучшения системы менеджмента качества в подразделениях центра.

Следует отметить, что индекс качества может быть применен не только для оценки деятельности подразделений разработки фармацевтических лекарственных препаратов, но и перенесен на другие области разработки наукоемких продуктов ввиду его универсальности, простоты и возможности расширения его значений за счет введения иных показателей качества, важных для организации.

Кроме того, по нашим наблюдениям введение индекса качества способствует поддержанию здорового соревновательного духа между

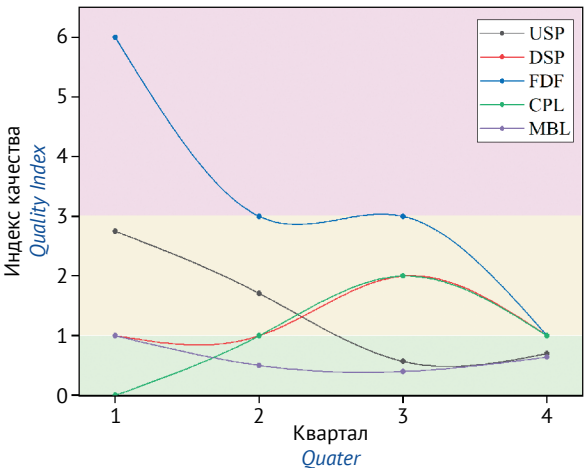


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Динамика изменения значений индекса качества (q) за год. USP – лаборатория культивирования; DSP – лаборатория выделения и очистки; FDF – лаборатория разработки готовых форм; CPL – физико-химическая лаборатория; MBL – микробиологическая лаборатория (цветом обозначены границы значений q)
Fig. 2. Time course of changes in the quality index (q) values throughout the studied year. USP, Upstream Process; DSP, Downstream Process; FDF, Finished Dosage Form; CPL, Chemical Physics Laboratory; MBL, Microbiological Laboratory (q -value limits are indicated with colours)

подразделениями и может являться дополнительным стимулом для сотрудников подразделений

и их руководителей к совершенствованию системы менеджмента качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher AC, Lee SL, Harris DP, Buhse L, Kozlowski S, Yu L, et al. Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality. *Int J Pharm*. 2016;515(1–2):390–402. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.038>
2. Li TW, Tu PW, Liu LL, Wu SI. Assurance of medical device quality with quality management system: an analysis of good manufacturing practice implementation in Taiwan. *Biomed Res Int*. 2015;2015:670420. <https://doi.org/10.1155/2015/670420>
3. Ravinetto R, Roosen T, Dujardin C. The Belgian commitment to pharmaceutical quality: a model policy to improve quality assurance of medicines available through humanitarian and development programs. *J Pharm Policy Pract*. 2018;11:12. <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0136-z>
4. Jampilek J, Crowley PJ, Olsen M, Tam K. Modern approaches to quality assurance of drug formulations. *Biomed Res Int*. 2015;2015:126478. <https://doi.org/10.1155/2015/126478>
5. Bereda G. Quality assurance and quality control. Current furtherances and hereafter point of view. *J Anal Pharm Res*. 2021;10(5):212–5. <https://doi.org/10.15406/japlr.2021.10.00386>
6. Kushare S, Darekar A, Saudagar R. Quality assurance and quality management in pharmaceutical science and pharmaceutical industry. *J Drug Deliv Ther*. 2019;9(2–5):537–42.
7. Haleem RM, Salem MY, Fatahallah FA, Abdelfattah LE. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharm J*. 2015;23(5):463–69. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>
8. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
9. Lee SH, Kim JK, Jee JP, Jang DJ, Park YJ, Kim JE. Quality by Design (QbD) application for the pharmaceutical development process. *J Pharm Investig*. 2022;52:649–82. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00575-x>
10. Zagalo DM, Silva BMA, Silva C, Simões S, Sousa JJ. A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems: A systematic review. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022;70:103207. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103207>
11. Testas M, Sais Tda C, Medinilha LP, Niwa KNI, de Carvalho LS, Maia SD, et al. An industrial case study: QbD to accelerate time-to-market of a drug product. *AAPS Open*. 2021;7:12. <https://doi.org/10.1186/s41120-021-00047-w>
12. Weitzel J, Pappa H, Banik GM, Barker AR, Bladen E, Chirmule N, et al. Understanding quality paradigm shifts in the evolving pharmaceutical landscape: perspectives from the USP quality advisory group. *AAPS J*. 2021;23(6):112. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00634-5>
13. Mantus D, Pisano DJ, eds. *FDA Regulatory Affairs*. London: CRC Press; 2014. <https://doi.org/10.1201/b16471>
14. Patravale VB, Disouza JI, Rustomjee M, eds. *Pharmaceutical product development. Insights into pharmaceutical processes, management and regulatory affairs*. Boca Raton: CRC Press; 2016. <https://doi.org/10.1201/b19579>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.С. Губа — разработка концепции, разработка механизмов внедрения и оценки систем менеджмента качества, анализ данных литературы и нормативных документов; К.Р. Салиева и А.А. Батуева — сбор и систематизация данных для анализа; И.В. Григорьева — обработка и визуализация данных; Р.В. Драй — разработка концепции, анализ и оценка результатов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ivan S. Giba conceptualised the study, developed the mechanisms for quality management system implementation and evaluation, analysed literature and regulatory documents. Kamilla R. Salieva and Anastasia A. Batueva collected and collated the data for analysis. Irina V. Grigorieva carried out data processing and visualisation. Roman V. Drai conceptualised the study, analysed and evaluated the results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Губа Иван Сергеевич, канд. физ.-мат. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0152-9841>
Ivan.Giba@geropharm.com
Салиева Камилла Рахмановна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3927-5361>
Kamilla.Salieva@geropharm.com
Батуева Анастасия Александровна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2654-6270>
Anastasiia.Batueva@geropharm.com
Григорьева Ирина Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1880-7003>
Irina.Grigorjeva@geropharm.com
Драй Роман Васильевич, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>
Roman.Drai@geropharm.com

Ivan S. Giba, Cand. Sci. (Phys. and Math.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0152-9841>
Ivan.Giba@geropharm.com
Kamilla R. Salieva
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3927-5361>
Kamilla.Salieva@geropharm.com
Anastasia A. Batueva
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2654-6270>
Anastasiia.Batueva@geropharm.com
Irina V. Grigorieva
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1880-7003>
Irina.Grigorjeva@geropharm.com
Roman V. Drai, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>
Roman.Drai@geropharm.com

Статья поступила 17.05.2023
После доработки 20.06.2023
Принята к печати 06.09.2023
Online first 19.09.2023

Received 17 May 2023
Revised 20 June 2023
Accepted 6 September 2023
Online first 19 September 2023