



И.С. Гиба ✉

Организация деятельности биоаналитических лабораторий согласно принципам надлежащей клинической лабораторной практики (обзор)

Научно-технологический университет «Сириус»,
Олимпийский пр., д. 1, Краснодарский край, федеральная территория
«Сириус», пгт. Сириус, 354340, Российская Федерация

✉ Гиба Иван Сергеевич; giba.is@talantiuspeh.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Биоаналитические лаборатории в Российской Федерации должны одновременно соответствовать как требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP) для проведения доклинических исследований, так и требованиям надлежащей клинической практики (GCP) для анализа образцов клинических исследований. Для работы подобных лабораторий необходимо создание отдельной ниши GxP практик — принципов надлежащей клинической лабораторной практики (GCLP). Однако данная область регулирования на территории Российской Федерации и стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС) на данный момент не сформирована.

ЦЕЛЬ. Сравнительный анализ существующего положения в области регулирования деятельности биоаналитических лабораторий на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС с международными принципами надлежащей клинической лабораторной практики для формирования общих требований к работе отечественных лабораторий.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы текущее положение в области регулирования деятельности биоаналитических лабораторий, нормативные документы ЕАЭС по разработке и валидации аналитических методик, а также международные принципы GCLP, включающие кадровую политику лабораторий, порядок документирования процессов, разработку стандартных операционных процедур, валидацию методик, управление биологическими и стандартными образцами. Рассмотрены основные виды деятельности биоаналитических лабораторий и предложены инструменты управления ими, соответствующие международным принципам и требованиям ЕАЭС. Отмечено, что мировая практика применения принципов GCLP достаточно хорошо описана в научной литературе, и этот опыт может быть полезен для применения в работе отечественных лабораторий.

ВЫВОДЫ. Внедрение принципов GCLP в деятельность биоаналитических лабораторий в странах ЕАЭС приведет к повышению конкурентоспособности лаборатории на рынке биоаналитических услуг и снижению риска получения недостоверных данных.

Ключевые слова: GCLP; биоаналитика; исследования биоэквивалентности; эффективность и безопасность; доклинические исследования; клинические исследования; разработка и валидация аналитических методик; система менеджмента качества; биоаналитические лаборатории; требования GLP; требования GCP

Для цитирования: Гиба И.С. Организация деятельности биоаналитических лабораторий согласно принципам надлежащей клинической лабораторной практики (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(4):601–611. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-645>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ivan S. Giba ✉ 

Organisation of the Work of Bioanalytical Laboratories according to the Principles of Good Clinical Laboratory Practice (Review)

Sirius University of Science and Technology,
1 Olympic Ave, Krasnodar Region, Sirius Federal Territory 354340,
Russian Federation

✉ Ivan S. Giba; giba.is@talantiuspeh.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Bioanalytical laboratories in the Russian Federation should follow the requirements of both the Good Laboratory Practices (GLP), when performing tests for non-clinical studies, and the Good Clinical Practices (GCP), when analysing samples from clinical studies. The work of such laboratories requires a separate GxP system, the Good Clinical Laboratory Practices (GCLP). However, the GCLP system has not yet been created in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU).

AIM. This study aimed to compare the current Russian and EAEU principles regulating the work of bioanalytical laboratories with the international GCLP principles and formulate general requirements for national laboratories.

DISCUSSION. The author analysed the current regulation of the work of bioanalytical laboratories, as well as the EAEU regulatory standards for the development and validation of analytical procedures. In addition, the study covered the international GCLP principles that govern the management of human resources, process record keeping, the development of standard operating procedures, the validation of analytical procedures, and the management of biological samples and reference standards in a laboratory. The author considered the key functions of a bioanalytical laboratory and suggested tools to manage them in compliance with the international GCLP principles and the EAEU requirements. It should be noted that scientific publications describe the international practice of applying the GCLP principles fairly well, and the experience of its implementation could be of use to Russian laboratories.

CONCLUSION. A bioanalytical laboratory that implements the GCLP principles will increase its competitiveness in the EAEU market for bioanalytical testing services and mitigate its risks of obtaining invalid data.

Keywords: GCLP; Good Clinical Laboratory Practices; bioanalysis; bioequivalence study; efficacy and safety; non-clinical studies; clinical trials; development of analytical procedures; validation of analytical procedures; quality management system; bioanalytical laboratories; GLP requirements; Good Laboratory Practices; GCP requirements; Good Clinical Practices

For citation: Giba I.S. Organisation of the work of bioanalytical laboratories according to the principles of good clinical laboratory practice (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):601–611. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-645>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Качество лекарственных средств (ЛС) на всех этапах их жизненного цикла регулируется¹ согласно принципам надлежащих практик (Good Practices, GxP). Исследования безопасности и эффективности ЛС *in vivo* и *in vitro* с использованием физических, химических и биологических тест-систем подчиняются принципам надлежащей лабораторной практики (Good

Laboratory Practice, GLP), исследования безопасности и эффективности с привлечением субъектов исследования – принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), производство ЛС – принципам надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP). Система пострегистрационных исследований и сбора сообщений о нежелательных реакциях

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

предусматривает соблюдение принципов надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP), хранения (Good Storage Practice, GSP), транспортировки (Good Distribution Practice, GDP) и др. Активно совершенствуются принципы GxP и для таких областей жизненного цикла ЛС, которые еще недавно трудно было представить, например для отдельных этапов фармацевтической разработки² [1]. Однако на данный момент не для всех существующих принципов GxP в Российской Федерации разработана законодательная база. Ситуация усложняется дублированием законодательства в рамках национального регулирования и документов, утверждаемых в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС). Одной из таких областей, требующих совершенствования законодательной базы, являются принципы надлежащей клинической лабораторной практики (Good Clinical Laboratory Practice, GCLP).

Согласно данным информационно-аналитического бюллетеня Ассоциации организаций по клиническим исследованиям³ и Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС)⁴ на фоне общего снижения количества выданных разрешений на проведение клинических исследований (908 в 2021 г., 740 в 2022 г., 760 в 2023 г.) наблюдается значительный рост количества разрешений на проведение клинических исследований биоэквивалентности (285 в 2021 г., 367 в 2022 г., 594 в 2023 г.). В этих условиях одним из ключевых контрагентов для организации исследований биоэквивалентности становится биоаналитическая лаборатория, в задачи которой входят разработка и валидация аналитических методик для определения фармакокинетических характеристик ЛС у человека и (или) животных, включая исследования токсикокинетики, биодоступности, биоэквивалентности и др. Работа подобных лабораторий, занятых проведением как доклинических исследований согласно принципам GLP, так и клинических исследований согласно принципам GCP, должна находиться в отдельной нише GxP практик и соответствовать принципам GCLP.

В российском законодательстве требования GCLP все еще не сформированы на достаточном уровне, что может снизить значимость результатов исследований биоэквивалентности. Следует отметить, что принципы GCLP разработаны не только для государственного контроля за деятельностью биоаналитических лабораторий, но и в первую очередь для обеспечения целостности данных при проведении работ с биологическими образцами, а также в качестве инструмента управления процессами лабораторий.

Цель работы – сравнительный анализ существующего положения в области регулирования деятельности биоаналитических лабораторий на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС с международными принципами надлежащей клинической лабораторной практики для формирования общих требований к работе отечественных лабораторий.

Регулирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации

Вопросы регулирования исследований безопасности и эффективности ЛС, выполняемых согласно принципам GLP и GCP, в Российской Федерации распределены между тремя государственными структурами: Министерством экономического развития, Министерством здравоохранения и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

В структуре Министерства экономического развития находится координационный центр по реализации принципов GLP Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), созданный на базе Федеральной службы по аккредитации (Росаккредитация). Сотрудники Росаккредитации инспектируют испытательные лаборатории на соответствие (центров) принципам GLP, руководствуясь ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», а также

² Annex 6. WHO good practices for research and development facilities of pharmaceutical products. TRS 1044 – 56th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; 2022. <https://www.who.int/publications/item/9789240063822>

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

³ Информационно-аналитический бюллетень № 24. Итоги 2021 года. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Москва; 2022. http://acto-russia.org/files/bulletin_24.pdf

Информационно-аналитический бюллетень № 26. Итоги 2022 года. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Москва; 2023. http://acto-russia.org/files/bulletin_26.pdf

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru>

рядом стандартов⁵, являющихся переводом документов GLP OECD. На 2024 г. в Российской Федерации в реестр испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам GLP OECD, включены 16 испытательных центров⁶, однако ни один из указанных в реестре центров официально не занимается анализом биологических образцов, полученных в ходе клинических исследований.

С 2012 г. некоторые документы GLP OECD были пересмотрены, дополнены или утратили силу. Так, в 2021 г. был выпущен документ, описывающий подход к целостности данных (OECD No. 22: GLP Data Integrity), аналог которого отсутствует в формате ГОСТ, а OECD No. 4: Quality Assurance and GLP (ГОСТ 31883-2012 «Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP») и OECD No. 10: The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (ГОСТ 31887-2012 «Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам») были заменены на OECD No. 23: Quality Assurance and GLP и OECD No. 17: Application of GLP Principles to Computerised Systems соответственно.

Национальное регулирование в области организации и проведения клинических исследований базируется на Федеральном законе № 61-ФЗ⁷ и Приказе Министерства здравоохранения № 200н⁸. Список медицинских организаций, осуществляющих клинические исследова-

ния ЛС для медицинского применения, реестр главных исследователей и реестр разрешенных клинических исследований можно найти на сайте ГРЛС⁹.

Функцией инспектирования как исследовательских центров, проводящих доклинические исследования, так и центров, проводящих клинические исследования, наделена Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения¹⁰. Порядок проведения подобных инспекций подробно описан [2, 3]. Однако данные о результатах этих инспекций, подобные, например, письмам с предупреждением о правовых последствиях невыполнения предписанных действий (Warning Letters), публикуемым Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), в открытых источниках отсутствуют.

На территории ЕАЭС действуют Решения Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК)¹¹, однако наднациональный регуляторный орган, подобный Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения, который проводил бы инспекции, руководствуясь Решениями Совета ЕЭК, на данный момент отсутствует. Это повышает риски для спонсора исследования, связанные с получением биоаналитической лабораторией недостоверных результатов.

⁵ ГОСТ 31879-2012 Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP.
ГОСТ 31880-2012 Руководство по проведению инспекций лабораторий и аудитов исследований.
ГОСТ 31881-2012 Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP.
ГОСТ 31882-2012 Организация и контроль архивов.
ГОСТ 31883-2012 Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP.
ГОСТ 31884-2012 Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP.
ГОСТ 31885-2012 Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях.
ГОСТ 31886-2012 Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям.
ГОСТ 31887-2012 Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам.
ГОСТ 31888-2012 Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP.
ГОСТ 31889-2012 Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране.
ГОСТ 31890-2012 Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках.
ГОСТ 31891-2012 Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro*.

⁶ Реестр испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам НЛП ОЭСР. <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhshchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/reestr-ispytatelnykh-laboratoriy-tsentrov-sootvetstvuyushchikh-printsipam-nadlezhshchey-laboratorno/>

⁷ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», действует до 01.09.2024 согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.05.2024 № 274н.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.08.2020 № 844н «Об утверждении типового положения о территориальном органе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения».

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Согласно Приложению № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85¹² утверждены требования к разработке и валидации аналитических методик, однако требования к организации процедуры проведения анализа и контролю жизненного цикла образцов с момента их получения лабораторией до обработки и проверки результатов в документе отсутствуют.

Таким образом, при наличии регуляторных документов для проведения доклинических и клинических исследований и инспектирования лабораторий на соответствие принципам GLP и GCP документы, регулирующие работу исследовательского центра по принципам GCLP как на национальном, так и на наднациональном уровне, в данный момент отсутствуют.

Международный опыт

GCLP является достаточно новой областью GxP практик, первые работы о GCLP как об организационной системе, необходимой для получения достоверных данных при проведении исследований III фазы в странах Центральной и Западной Африки, были опубликованы в 2003 г. [4, 5]. В том же году Британская ассоциация обеспечения качества исследований (British Association of Research Quality Assurance, BARQA, ныне RQA) выпустила первое руководство, объединяющее принципы GCP и GLP для лабораторий¹³. Позднее проводились исследования [6, 7], целью которых было сравнить существующие на тот момент регуляторные подходы к работе лабораторий¹⁴, также тема принципов GCLP обсуждалась на конференциях [8].

В апреле 2006 г. в рамках специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, TDR) было решено, что GCLP может быть ценным инструментом для улучшения и обеспечения качества лабораторной практики в клинических исследованиях [9]. Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organisation, WHO) было рекомендовано

опубликовать эти принципы для общего пользования¹⁵. В последующие годы был опубликован ряд работ, посвященных общему разбору принципов GCLP [10, 11] и имплементации GCLP в деятельность диагностических [12–14] и биоаналитических лабораторий [15–17].

В 2021 г. принципы GCLP были приняты регуляторными органами Индии¹⁵ и была опубликована новая редакция руководства GCLP Департамента здравоохранения и социального обеспечения Национального института здравоохранения США (Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, HHS NIH), которую можно считать наиболее актуальным пособием по организации работы биоаналитической лаборатории¹⁶.

Разделы GCLP и их имплементация

При отсутствии законодательных норм, касающихся организации деятельности биоаналитических лабораторий на территории Российской Федерации, лабораториям, тем не менее, требуется проходить аудиты спонсоров исследований или контрактных исследовательских организаций. Целью таких аудитов является снижение рисков, касающихся анализа биологических образцов. Существующие принципы GLP и GCP лишь отчасти применимы к специфике работы биоаналитических лабораторий, в то время как имплементация принципов GCLP в работу позволит систематизировать работу и распределить усилия, направив основные из них на профильную деятельность, сократив при этом побочные трудозатраты.

Основной перечень разделов руководства по организации работы биоаналитической лаборатории согласно принципам GCLP обычно включает следующие:

- организация и персонал;
- оборудование, помещения и инженерные системы;
- стандартные операционные процедуры;
- валидация аналитических методик;
- проведение испытаний;

¹² Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹³ WHO. Good clinical laboratory practice (GCLP). 2009. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44092/9789241597852_eng.pdf?sequence=1

¹⁴ ISO 15189:2003. Medical laboratories, particular requirements for quality and competence, International Organization for Standardization. 2003. <https://www.iso.org/standard/26301.html>
21 CFR, vol. 1, Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies Reference, U.S. Government Printing Office via GPO Access, April 2005. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-58>

¹⁵ ICMR. Guidelines for Good Clinical Laboratory Practices (GCLP) 2021. https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/GCLP_Guidelines_2020_Final.pdf

¹⁶ MAN-A-OD-001.01. DAIDS Good Clinical Laboratory Practice Guidelines. 2021. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/gclpstandards.pdf>

- управление биологическими и стандартными образцами;
- лабораторные информационные и компьютеризированные системы;
- менеджмент качества.

В настоящее время на территории Российской Федерации соответствие деятельности биоаналитических лабораторий принципам GCLP, основанным на документах NIH, RQA, WHO, носит рекомендательный характер. Обязательные требования¹⁷ предъявляются лишь к этапам разработки и валидации аналитических методик.

Организация и персонал

В документе, описывающем *кадровую политику* биоаналитической лаборатории, изложена совокупность принципов, методов, средств и форм воздействия на интересы, поведение и деятельность работников для достижения целей организации. Назначение кадровой политики – определить обязанности и ответственность работодателя и работника. Кадровая политика может содержать описание таких разделов, как корпоративная культура, корпоративные ценности, принципы дресс-кода и принципы взаимоотношений сотрудников.

Документ, отражающий общую *организационную структуру* и схему взаимодействия между подразделениями, является инструментом руководителя для принятия последовательных решений и исключения разногласий.

Положение о подразделении (регламент подразделения) – это документ, устанавливающий статус, функции, права, обязанности и ответственность структурных подразделений. Назначение документа – разграничить полномочия между подразделениями и закрепить за каждым подразделением определенные функции, права и обязанности. Документ является основанием для разработки типовых и персональных должностных инструкций сотрудников.

В *должностных инструкциях* изложены обязанности сотрудника на занимаемой должности, его полномочия, ответственность, права, требования к квалификации и уровню образования, а также формы поощрения и премирования. В Трудовом кодексе Российской Федерации отсутствует прямое требование к организации иметь должностные инструкции, при этом в статье 57 указано, что трудовой договор должен содержать трудовые функции работника. На практике

эти функции часто описывают в должностной инструкции и оформляют как приложение к договору или как самостоятельный документ.

Личные дела сотрудника – это набор документов, позволяющий руководителю, аудитору или инспектору оценить компетентность персонала. Личное дело может включать: резюме сотрудника (*curriculum vitae*, CV), копии документов об образовании, копии документов о переподготовке и повышении квалификации, документы, подтверждающие прохождение внешних и внутренних обучений, согласие на обработку персональных данных (если для данного документа не выбрано другое место хранения), лист идентификации сотрудника (ФИО, аббревиатура, подпись, табельный номер и др.). Перечень документов личного дела может быть расширен.

Так как личные дела являются персональными данными сотрудников, необходимо обеспечить их безопасное хранение. При формировании бумажных личных дел их следует хранить в безопасном, защищенном месте, доступ в которое ограничен и контролируется, например в запертом шкафу или комнате. При хранении электронных записей система должна включать меры безопасности, такие как идентификация пользователя и пароли для доступа к компьютерной системе, документы, защищенные паролем, а также системы резервного копирования данных.

Оборудование, помещения и инженерные системы

В лаборатории должны быть определены принципы надлежащего использования оборудования и доступа персонала к работе с оборудованием. К принципам надлежащего использования оборудования могут относиться: пусконаладочные работы при вводе в эксплуатацию, проведение первичных и периодических квалификационных испытаний, поверка и калибровка средств измерения, техническое обслуживание и ремонт, разработка и обновление стандартных операционных процедур по эксплуатации и обслуживанию. Проведение квалификационных испытаний оборудования основано на требованиях GMP, также для их планирования и проведения могут быть использованы рекомендации Международной ассоциации фармацевтического инжиниринга (International Society for Pharmaceutical Engineering,

¹⁷ Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

ISPE)¹⁸, WHO¹⁹ или Американского общества испытаний и материалов (American Society for Testing and Materials, ASTM)²⁰. Поверка средств измерения должна проводиться согласно законодательству²¹ только в аккредитованных по ISO/IEC 17025²² организациях²³.

Помещения и инженерные системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы исключить влияние окружающей среды на проведение испытаний и свести к минимуму возможность потери образцов или их перепутывания, а также влияние окружающей рабочей среды на безопасность персонала. Основные принципы конструирования и эксплуатации помещения и инженерных систем подробно изложены в документах ISPE²⁴.

Стандартные операционные процедуры

Система управления стандартными операционными процедурами должна функционировать как часть системы обучения и управления персоналом. Стандартные операционные процедуры должны описывать процессы, связанные с организацией работы и деятельностью персонала, управлением оборудованием, помещениями, инженерными и компьютеризированными системами, порядком работы с биологическими образцами, разработкой и валидацией методик, контролем и обеспечением качества.

Система управления стандартными операционными процедурами также должна описывать основные принципы по планированию, разработке и согласованию, введению, ознакомлению, планированию пересмотра и аннулированию

документов. Следует отметить, что принципы GCLP DAIDS NIH²⁵ (п. b, раздел 3, стр. 16), в отличие от прочих принципов GxP, содержат прямые требования к периодичности пересмотра стандартных операционных процедур – пересмотр раз в два года, и в качестве рекомендации, по возможности, пересмотр один раз в год.

Примеры организации системы управления стандартными операционными процедурами описаны в периодической литературе [18–22].

Валидация аналитических методик

Основной целью валидации аналитических методик является подтверждение применимости методик для определения концентрации анализируемого вещества в биологических образцах: кровь, сыворотка, плазма крови, моча и слюна и др.

Согласно требованиям²⁶ каждая аналитическая методика, независимо от того, новая она или известная ранее, подлежит полной валидации. В рамках валидации должны быть оценены селективность методики, нижний предел количественного определения, функция отклика и аналитический диапазон (воспроизводимость параметров градуировочной кривой), правильность, прецизионность, влияние матрицы или эффекты матрицы (полнота элюирования), стабильность анализируемых веществ в биологических образцах и стабильность анализируемых и вспомогательных веществ при хранении, в рабочих растворах и извлечениях в течение всего периода хранения и пробоподготовки. При проведении валидации следует руководствоваться

¹⁸ Baseline guide: Commissioning and qualification (2nd ed.). ISPE; 2019. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-5-commissioning-qualification-2nd-edition>

¹⁹ Annex 3. Good manufacturing practices: guidelines on validation. TRS 1019 – 53th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2019. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_1019

²⁰ ASTM E2500-20. Standard guide for specification, design, and verification of pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing systems and equipment. ASTM; 2023. <https://www.astm.org/e2500-20.html>

²¹ Федеральный закон Российской Федерации от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений», статья 13. Федеральный закон Российской Федерации от 27.12.2019 № 496-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений».

Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 31.07.2020 № 2510 «Об утверждении порядка проведения поверки средств измерений, требований к знаку поверки и содержанию свидетельства о поверке».

²² ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

²³ Федеральный закон Российской Федерации от 28.12.2013 № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».

²⁴ Good Practice Guide: Good Engineering Practice. 2nd ed. ISPE; 2021. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-good-engineering-practice-2nd-edition>

Good Practice Guide: Quality Lab Facilities. ISPE; 2012. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/ispe-good-practice-guide-quality-lab-facilities>

Good Practice Guide: Heating, Ventilation, & Air Conditioning (HVAC). ISPE; 2009. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-heating-ventilation-air-conditioning-hvac>

Good Practice Guide: Management of Engineering Standards. ISPE; 2016. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-management-engineering-standards>

²⁵ MAN-A-OD-001.01 DAIDS Good clinical laboratory practice guidelines. 2021. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/gclp-standards.pdf>

²⁶ Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

документами Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q2(R2)²⁷ и Q14²⁸.

Аналитическую методику необходимо согласовать и утвердить до начала исследования для последующего формирования валидационного отчета. Требования к формированию отчета изложены в п. 97–99 Приложения № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85.

Проведение испытаний

При проведении испытаний важно надлежащее ведение записей, обеспечивающее целостность данных²⁹. Необходимо организовать прослеживаемость движения идентифицированных образцов, процедуры хранения первичных данных анализа, обеспечить их неизменяемость, разработать систему расследования отклонений при проведении анализа, обеспечить надлежащую эксплуатацию и обслуживание оборудования, проведение внутрилабораторного контроля и сличительных межлабораторных испытаний (если применимо) и др. При формировании принципов целостности данных можно ориентироваться на п. 1.51, 1.52 и 4.9 ICH GCP E6 (R2)³⁰.

Результаты анализа должны быть оформлены в виде биоаналитического отчета в составе итогового отчета исследования. Отчет должен включать краткое описание использованной аналитической методики, данные по всем градуировочным растворам (стандартам) и образцам. Требования к формированию отчета изложены в п. 100–107 Приложения № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85.

Управление биологическими и стандартными образцами

Точность всех результатов лабораторных исследований зависит от качества предоставленного

образца. Поэтому первостепенное значение имеет создание надежной цепочки сохранности биологических образцов от момента их получения и доставки в лабораторию до проведения анализа. Такие меры включают описание и контроль процедуры получения образцов, маркировку, надлежащие условия перевозки, соблюдение условий хранения и учета в лаборатории, пробоподготовку и уничтожение.

Данный принцип также относится к стандартным образцам, используемым для разработки и валидации аналитической методики. Информация о происхождении, номере серии, сертификате анализа, стабильности и условиях хранения стандартных образцов, согласно Приложению № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85, является частью отчета о валидации и аналитического отчета о проведенном исследовании.

Для разработки системы управления транспортной и хранением биологических и стандартных образцов целесообразно пользоваться надлежащими принципами дистрибуции (Good Distribution Practice, GDP) и хранения (Good Storage Practice, GSP)³¹.

Лабораторные информационные и компьютеризированные системы

Для организации работы с биологическими образцами, получения и сохранности первичных данных, генерации отчетных документов, управления оборудованием и инженерными системами в лаборатории должна существовать система управления информационными и (или) компьютеризированными системами.

Следует различать лабораторные информационные системы (Laboratory Information System, LIS) и системы управления лабораторной информацией (Laboratory Information Management System, LIMS). Основное различие между LIS и LIMS заключается в сфере их применения. LIMS более универсальна и предназначена

²⁷ Q2(R2). Validation of analytical procedures. ICH harmonised guideline. 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf

²⁸ Q14. Analytical procedure development. ICH harmonised guideline. 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q14_Guideline_2023_1116.pdf

²⁹ Annex 4. Guideline on data integrity. TRS 1033 – 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>

³⁰ E6(R2). Guideline for Good Clinical Practice. ICH harmonised guideline. 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

³¹ Good Practice Guide: Cold Chain Management. ISPE. 2011. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-cold-chain-management>

Annex 6. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. TRS, No. 996 – 50th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2016. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_996

Annex 7. Good storage and distribution practices for medical products. TRS 1025 – 54th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001824>

PE 011-1. Guide to Good Distribution Practice (GDP) for medicinal products. PIC/S. 2014. <https://picscheme.org/docview/3450>

для исследовательских и промышленных лабораторий, работающих с различными типами образцов и данных, тогда как LIS в первую очередь ориентирована на управление клиническими и диагностическими лабораторными данными, связанными с оказанием медицинской помощи пациентам. Принципы управления LIS определены в ISO 18812³², при этом для управления любыми типами информационных и компьютеризированных систем следует руководствоваться принципами надлежащей практики автоматизированного производства (Good Automated Manufacturing Practice, GAMP)³³.

Менеджмент качества

Менеджмент качества является неотъемлемой частью функционирования биоаналитической лаборатории согласно принципам GCLP и должен быть интегрирован в ее деятельность. Основные подходы и инструменты управления качеством должны быть изложены в виде отдельного документа. Этот документ может называться «программа/план обеспечения качества» или «руководство по качеству». В нем должны быть изложены план, цели и задачи в области управления качеством, подходы к мониторингу и оценке преаналитических, аналитических и постаналитических этапов деятельности лаборатории, вспомогательных процессов, подход к мониторингу жалоб и претензий, ответов на них, определена система работы с изменениями и отклонениями, подходы к управлению документацией, обучению персонала, организации и проведению внешних и внутренних аудитов.

Принципы формирования системы менеджмента качества надлежащим образом описаны и многократно апробированы в рамках системы ISO³⁴.

Регуляторная и коммерческая значимость GCLP

Перечисленные требования к разделам GCLP, а также ссылки на руководства и нормативные документы были подобраны и приведены

на основании учета значимости принципов GCLP и степени их влияния на жизненный цикл ЛС. Эти требования включают нормы регуляторной защиты жизни и здоровья граждан, описывают основные процессы коммерческой деятельности биоаналитических лабораторий и базируются на международном опыте имплементации не только специфичных GCLP критериев, но и общих принципов для смежных GxP систем.

Регуляторная значимость GCLP заключается в выработке единых норм и правил проведения биоаналитических исследований с целью обеспечения целостности данных, необходимых для получения достоверной информации о безопасности и эффективности ЛС. Изложенные в Приложении № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85 требования по разработке и валидации аналитических методик, дополненные приведенными в статье разделами, могли бы стать основой для регулирования области GCLP на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС.

Коммерческая выгода от внедрения предлагаемых GCLP принципов заключается в обеспечении эффективности процессов, связанных с получением достоверных данных и ведением записей. Стандартизация таких процессов, реализованная на основании представленного в статье опыта управления деятельностью лаборатории, оборудованием, компьютеризированными системами, разработкой и валидацией аналитических методик, оптимизирует работу и ускорит проведение исследования без влияния на качество, а также исключит непрофильные активности и затраты на них, что в текущих экономических условиях позволит лаборатории быть конкурентоспособной на рынке биоаналитических услуг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории Российской Федерации и стран ЕАЭС нормативные документы в области GCLP, за исключением требований к разработке и валидации аналитических методик, пока еще отсутствуют, а деятельность лабораторий не контролируется регуляторными органами.

³² ISO 18812:2003 "Health informatics – Clinical analyser interfaces to laboratory information systems – Use profiles". <https://www.iso.org/ru/standard/33668.html>

³³ GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2nd ed. ISPE; 2022. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-5-guide-2nd-edition>
GAMP Good Practice Guide: GxP Compliant Laboratory Computerized Systems. 2nd ed. ISPE; 2012. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-good-practice-guide-gxp-compliant-laboratory-computerized-systems>
GAMP Good Practice Guide: Computerized GCP Systems & Data. ISPE; 2017. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-good-practice-guide-gcp-systems-data>

³⁴ ISO 9001:2015. Quality management systems. Requirements. International Organization for Standardization; 2015. <https://www.iso.org/ru/standard/62085.html>
ISO 19011:2018. Guidelines for auditing management systems. International Organization for Standardization; 2018. <https://www.iso.org/ru/standard/70017.html>

При этом существует детально описанная и апробированная мировая практика применения принципов GCLP для проведения биоаналитических исследований.

Внедрение подобных принципов в деятельность биоаналитических лабораторий поможет, с одной стороны, повысить конкурентоспособность лаборатории на рынке биоаналитических услуг и снизить издержки по организации

деятельности самой лаборатории, с другой – снизить риски для спонсора исследования и (или) контрактной исследовательской организации, для которых выбор биоаналитических лабораторий и контроль за их деятельностью должен стать неотъемлемой частью системы управления контрагентами. Все это позволит обеспечить управление рисками, связанными с результатами анализа биологических образцов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giba IS, Salieva KR, Batueva AA, Grigorieva IV, Drai RV. Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):62–71. Giba IS, Salieva KR, Batueva AA, Grigorieva IV, Drai RV. 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 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549>
- Рогов ЕС, Белоусов ДЮ, Зырянов СК, Колбин АС, Карпенко ЛИ. Инспекция соблюдения правил Надлежащей клинической практики Росздравнадзором. *Качественная клиническая практика*. 2018;(1):66–76. Rogov ES, Belousov DYU, Zyryanov SK, Kolbin AS, Karpenko LI. GCP inspection by Roszdravnadzor. *Good Clinical Practice*. 2018;(1):66–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10039>
- Трапкова АА. Проведение фармацевтических инспекций на соответствие требованиям GCP ЕАЭС в Российской Федерации является осознанной необходимостью. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):127–30. Trapkova AA. Conducting pharmaceutical inspections in the Russian Federation to ensure compliance with the EAEU GCP requirements is an accepted necessity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):127–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-127-130>
- Stevens W. Good clinical laboratory practice (GCLP): the need for a hybrid of good laboratory practice and good clinical practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. *Qual Assur*. 2003;10(2):83–9. <https://doi.org/10.1080/10529410390262727>
- Klausner RD, Fauci AS, Corey L, Nabel GJ, Gayle H, Berkley S, et al. Medicine. The need for a global HIV vaccine enterprise. *Science*. 2003;300(5628):2036–9. <https://doi.org/10.1126/science.1086916>
- Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R, et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;46(1):18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.010>
- Sarzotti-Kelsoe M, Cox J, Cleland N, Denny T, Hural J, Needham L, et al. Evaluation and recommendations on Good Clinical Laboratory Practice guidelines for phase I–III clinical trials. *PLoS Medicine*. 2009;6(5):e1000067. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000067>
- Sarzotti-Kelsoe M, Cox J, Cleland N, Denny T, Hural J, Needham L, et al. P15-05. Evaluation and recommendations on good clinical laboratory practice (GCLP) guidelines for phase I–III HIV vaccine clinical trials. *Retrovirology*. 2009;6(3):P206. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-S3-P206>
- Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F. Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(9):S21–S31. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1523>
- Roy CK. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP): quality demanding from clinical laboratories. *Bangladesh J Med Microbiol*. 2010;4(1):1–5. <https://doi.org/10.3329/bjmm.v4i1.8460>
- Joshi RK, Sarangi SC, Mohapatra S, Mallick S, Datta SK. A comparative review of ICMR, WHO, and EMA guidelines for good clinical laboratory practices. *J Lab Physicians*. 2023;15(2):179–86. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757237>
- Viana RV, Wallis CL. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for molecular based tests used in diagnostic laboratories. In: Akyar I. *Wide spectra of Quality Control*. In-Tech; 2011. <https://doi.org/10.5772/23963>
- Gumba H, Musyoki J, Mosobo M, Lowe B. Implementation of Good Clinical Laboratory Practice in an immunology basic research laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(3):270–4. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy138>
- Patel S, Garima G, Bhatia S, Latha TK, Thakur N, Pujani M, Sharma SB. Effect of Good Clinical Laboratory Practices quality training on knowledge, attitude and practice among laboratory professionals – quasi experimental study. *J Clin Diagn Res*. 2023;17(9):BC05–BC09. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/62492.18453>
- Todd CA, Sanchez AM, Garcia A, Denny TN, Sarzotti-Kelsoe M. Implementation of Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) guidelines within the External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (EQAPOL). *J Immunol Methods*. 2014;409:91–8. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2013.09.012>
- Zankov A, Tornillo L. Hands-on experience: accreditation of pathology laboratories according to ISO 15189. *Pathobiology*. 2017;84(3):121–9. <https://doi.org/10.1159/000449254>
- Zneimer SM. Guidelines for Good Clinical Laboratory Practice. In: Zneimer SM. *Cytogenetic laboratory management: chromosomal, FISH and microarray-based best practices and procedures*. John Wiley & Sons, Inc.; 2016. P. 1–70. <https://doi.org/10.1002/9781119069782.ch1>
- Gough J, Hamrell M. Standard Operating Procedures (SOPs): Why companies must have them, and why they need them. *Ther Innov Regul Sci*. 2009;43:69–74. <https://doi.org/10.1177/009286150904300112>
- Amare G. Reviewing the values of a standard operating procedure. *Ethiop J Health Sci*. 2012;22(3):205–8. PMID: 23209355

20. Schmidt RH, Pierce PD. The use of Standard Operating Procedures (SOPs). In: *Handbook of hygiene control in the food industry*. Elsevier Ltd.; 2016. P. 221–3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100155-4.00016-9>
21. Hollmann S, Frohme M, Endrullat C, Kremer A, D'Elia D, Regierer B, Nechyporenko A. Ten simple rules on how to write a standard operating procedure. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(9):e1008095. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008095>
22. Killcross M. Develop Standard Operating Procedures (SOPs). In: *Chemical and process plant commissioning handbook*. Elsevier Ltd.; 2021. P. 155–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824049-6.00007-X>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Благодарности. Автор выражает признательность и благодарность К.Ю. Семенову за участие в обсуждении рукописи.

Authors' contributions. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

Acknowledgements. The author would like to extend his gratitude and acknowledgements to Konstantin Yu. Semenov for participating in manuscript discussion.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Гибб Иван Сергеевич, канд. физ.-мат. наук / **Ivan S. Giba**, Cand. Sci. (Phys. and Math.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0152-9841>

Поступила 04.04.2024

После доработки 14.05.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Online first 28.08.2024

Received 4 April 2024

Revised 14 May 2024

Accepted 18 June 2024

Online first 28 August 2024