

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153>  
УДК 615.1



Оригинальная статья / Research article

## Документирование фармацевтической разработки. Часть 2. Документы системы качества

И. Е. Смехова, Л. В. Шигарова\*, И. А. Наркевич, Е. В. Флисюк, В. Д. Метелева

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

\*Контактное лицо: Шигарова Лариса Владимировна. E-mail: [larisa.shigarova@pharminnotech.com](mailto:larisa.shigarova@pharminnotech.com)

ORCID: И. Е. Смехова – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>; Л. В. Шигарова – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>; И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; В. Д. Метелева – <https://orcid.org/0000-0001-7641-2114>.

Статья поступила: 04.03.2020

Статья принята в печать: 09.04.2021

Статья опубликована: 25.05.2021

### Резюме

**Введение.** В процессе фармацевтической разработки лекарственного препарата необходимо обосновать состав лекарственного средства; разработать технологию готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки); создать документацию для различных этапов разработки продукта; провести валидацию аналитических методов и технологических процессов. Информация, получаемая в ходе экспериментальных исследований и разработки лекарственного препарата, включается в регистрационное досье. Документирование фармацевтической разработки позволяет систематизировать знания о мониторинге технологических процессов, показателях качества продукции, представить целостность получаемых данных.

**Цель.** Создание документации по фармацевтической разработке в рамках фармацевтической системы качества предприятия.

**Материалы и методы.** В ходе исследования были использованы следующие методы: контент-анализ; системный анализ; системный подход. **Результаты и обсуждение.** По фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозитория в рамках фармацевтической системы качества на основе полученных знаний о процессе и продукте и с учетом анализа рисков нами созданы документы, которые были адаптированы к документообороту предприятия для оптимизации процесса документирования на последующих стадиях жизненного цикла лекарственного препарата. Для оптимального документирования первого этапа создания препарата предложен перечень документов, включающий: отчет о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозитория; спецификации на исходное сырье и материалы, полупродукты, готовую продукцию; стандартные операционные процедуры на этапе фармацевтической разработки; Руководство по мониторингу процессов и качества продукта; инструкции по корректирующим и предупреждающим действиям (CAPA), по управлению изменениями, по анализу со стороны руководства; отчет по анализу эффективности системы обеспечения качества при фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозитория. Предлагаемый комплект документов позволяет сформировать единую базу полученных на данном этапе знаний и результатов, их систематизировать и структурировать.

**Заключение.** В ходе фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозитория сформированы знания о процессе создания продукта надлежащего качества. С учетом полученных знаний разработан комплект документов, состоящий из отчетов, спецификаций, стандартных операционных процедур, инструкций для предприятия, планирующего выпуск двухкомпонентных суппозитория. Документация по фармацевтической разработке адаптирована к документообороту предприятия для оптимизации процесса документирования на последующих стадиях жизненного цикла лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, фармацевтическая система качества, документирование

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** И. Е. Смехова, Л. В. Шигарова, И. А. Наркевич, Е. В. Флисюк осуществили постановку задачи, обработку результатов. В. Д. Метелева выполнила практические опыты, обработку результатов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Для цитирования:** Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Наркевич И. А., Флисюк Е. В., Метелева В. Д. Документирование фармацевтической разработки. Часть 2. Документы системы качества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):147–153. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153>

## Documentation of Pharmaceutical Development. Part 2. Quality System Documents

Irina E. Smekhova, Larisa V. Shigarova\*, Igor A. Narkevich, Elena V. Flisyuk, Valeria D. Meteleva

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

\*Corresponding author: Larisa V. Shigarova. E-mail: [larisa.shigarova@pharminnotech.com](mailto:larisa.shigarova@pharminnotech.com)

ORCID: Irina E. Smekhova – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>; Larisa V. Shigarova – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>; Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; Valeria D. Meteleva – <https://orcid.org/0000-0001-7641-2114>.

Received: 04.03.2020

Revised: 09.04.2021

Published: 25.05.2021

### Abstract

**Introduction.** In the process of pharmaceutical development of a medicinal product, it is necessary to substantiate the composition of the medicinal product; develop a technology for a finished dosage form (including a primary packaging system); create documentation for various stages of product development; validate analytical methods and technological processes. Information obtained in the course of experimental

© Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Наркевич И. А., Флисюк Е. В., Метелева В. Д., 2021

© Smekhova I. E., Shigarova L. V., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Meteleva V. D., 2021

research and development of a medicinal product is included in the registration dossier. Documenting a pharmaceutical development allows you to systematize knowledge about monitoring technological processes, product quality indicators, and present the integrity of the data obtained.

**Aim.** Creation of documentation for pharmaceutical development within the pharmaceutical quality system of the enterprise.

**Materials and methods.** In the course of the research, the following methods were used: content analysis; system analysis; systems approach.

**Results and discussion.** On the pharmaceutical development of two-component suppositories within the FGC, based on the knowledge gained about the process and the product and taking into account the risk analysis, we have created documents that were adapted to the enterprise's document flow to optimize the documentation process at the subsequent stages of the drug's life cycle. For optimal documentation of the first stage of drug development, a list of documents is proposed, including: Report on the pharmaceutical development of two-component suppositories; specifications for raw materials and materials, intermediate products, finished products; standard operating procedures during the pharmaceutical development phase; Guidelines for monitoring processes and product quality; Instructions for corrective and preventive actions (CAPA), change management, management review; report on the analysis of the effectiveness of the quality assurance system in the pharmaceutical development of two-component suppositories. The proposed set of documents makes it possible to form a single base of knowledge and results obtained at this stage, to systematize and structure them.

**Conclusion.** In the course of the pharmaceutical development of two-component suppositories, knowledge has been generated about the process of creating a product of proper quality. A set of documents has been developed, consisting of reports, specifications, standard operating procedures, instructions, for an enterprise planning to produce two-component suppositories. Pharmaceutical development documentation is adapted to the enterprise document flow to optimize the documenting process at the subsequent stages of the drug product life cycle.

**Keywords:** pharmaceutical development, pharmaceutical quality system, documentation

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Irina E. Smekhova, Larisa V. Shigarova, Igor A. Narkevich, Elena V. Flisyuk made a setting the problem, processing the results. Valeria D. Meteleva performed practical experiments, processing the results.

**For citation:** Smekhova I. E., Shigarova L. V., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Meteleva V. D. Documentation of pharmaceutical development. Part 2. Quality system documents. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(2):147–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153>

## ВВЕДЕНИЕ

Начальным этапом жизненного цикла любого лекарственного препарата (ЛП) является его фармацевтическая разработка, представляющая собой трудоемкий и сложный процесс. На данном этапе закладывается качество продукта, которое затем обеспечивается и непрерывно совершенствуется на протяжении всего жизненного цикла [1, 2].

В процессе фармацевтической разработки ЛП необходимо обосновать состав лекарственного средства; разработать технологию готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки); создать документацию для различных этапов разработки продукта; провести валидацию аналитических методик и технологических процессов [3].

Информация, получаемая в ходе экспериментальных исследований и разработки ЛП, включается в регистрационное досье. Документирование фармацевтической разработки позволяет систематизировать знания о мониторинге технологических процессов, показателях качества продукции, представить целостность получаемых данных, что обуславливает его актуальность.

Для того чтобы качество, эффективность и безопасность обеспечивались на всех этапах жизненного цикла ЛП, при его фармацевтической разработке должны последовательно реализовываться элементы фармацевтической системы качества (ФСК), на основании которых в дальнейшем и формируется стратегия контроля.

К элементам ФСК относят [4]:

- систему мониторинга эффективности процессов и качества продукта;
- систему корректирующих и предупреждающих действий (CAPA – Corrective Action and Preventive Action);
- систему управления изменениями;
- анализ со стороны руководства.

Элементы ФСК необходимо применять в соответствии с их назначением и с учетом деятельности на определенном этапе жизненного цикла ЛП [5].

Ранее нами был проведен анализ документооборота ФСК предприятия, планирующего выпуск суппозитория. Установлены сильные и слабые стороны документооборота, выделен ряд предложений для улучшения системы документации [6].

**Целью настоящего исследования** явилось создание документации по фармацевтической разработке в рамках ФСК предприятия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модели для документирования нами было выбрано предприятие, планирующее выпуск двухкомпонентных ректальных суппозитория. Фармацевтическая разработка ЛП проводилась сторонней организацией.

В ходе исследования были использованы следующие методы:

- контент-анализ;

- системный анализ;
- системный подход.

Метод контент-анализа использовался для сбора данных, содержащихся в научной литературе и в различных нормативных документах.

Системный анализ служил основой для логического и последовательного подхода к решению поставленных задач исследования.

Системный подход применялся при создании документации на суппозитории в рамках ФСК.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе фармацевтической разработки ЛП для достижения поставленной цели в области качества следует реализовывать соответствующие элементы ФСК (таблица 1).

При последовательной реализации элементов ФСК создается продукт с надлежащим качеством, который соответствует потребностям пациентов и отвечает требованиям регуляторных органов.

Руководство ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» для структурирования системы документации предлагает использовать процессный подход, который предполагает включение документа, описывающего конкретный процесс, в определенный уровень документации [7]. Классификация документов по уровням при фармацевтической разработке ЛП представлена в таблице 2.

По структуре и содержанию документов можно судить о деятельности организации в целом, о корпоративной культуре качества, о процессе управления знаниями, а также фактическом соблюдении персоналом принципов надлежащих практик.

**Таблица 2. Классификация документов при фармацевтической разработке ЛП**

**Table 2. Classification of documents in the pharmaceutical development of medicinal products**

Уровни документов Document levels	Вид документации и ее примеры Type of documentation and its examples
1 уровень Level 1	Руководящие документы: <ul style="list-style-type: none"> <li>• руководства;</li> <li>• стандарты</li> </ul> Guiding documents: <ul style="list-style-type: none"> <li>• manuals;</li> <li>• standards</li> </ul>
2 уровень Level 2	Документы, регламентирующие процессы: <ul style="list-style-type: none"> <li>• инструкции;</li> <li>• стандартные операционные процедуры (СОП);</li> <li>• спецификации и т. д.</li> </ul> Documents regulating the processes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• instructions;</li> <li>• standard operating procedures (SOPs);</li> <li>• specifications, etc.</li> </ul>
3 уровень Level 3	Регистрирующие документы: <ul style="list-style-type: none"> <li>• записи;</li> <li>• отчеты;</li> <li>• листы регистрации;</li> <li>• журналы и т. д.</li> </ul> Registration documents: <ul style="list-style-type: none"> <li>• records;</li> <li>• reports;</li> <li>• registration sheets;</li> <li>• magazines, etc.</li> </ul>

Документация должна быть четкой, структурированной, понятной и доступной. Это позволит заведомо предупредить ошибки персонала, вовремя их выявить и устранить как на этапах фармацевтической разработки ЛП, так и на этапах его дальнейшего производства [8–10].

**Таблица 1. Назначение элементов ФСК на этапе фармацевтической разработки**

**Table 1. Purpose of PQS elements at the stage of pharmaceutical development**

Элемент ФСК PQS element	Назначение на этапе фармацевтической разработки Appointment at the pharmaceutical development stage
Система мониторинга эффективности процессов и качества продукта Monitoring system for process efficiency and product quality	При мониторинге процессов и качества продукта следует использовать управление знаниями и управление рисками по качеству для формирования эффективной стратегии контроля и обеспечения надлежащего качества продукта при разработке When monitoring processes and product quality, knowledge management and quality risk management should be used to form an effective strategy to control and ensure appropriate product quality during development
Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) The system of corrective and preventive actions (CAPA)	Система CAPA улучшает понимание процесса и продукта и приводит к их постоянному совершенствованию. Использование методологии CAPA целесообразно при повторяющемся процессе разработки The CAPA system improves process and product understanding and leads to continuous improvement. The use of the CAPA methodology is advisable for a repetitive development process
Система управления изменениями Change control system	Реализация системы управления изменениями должна быть взаимосвязана с этапом фармацевтической разработки для установления надлежащего контроля при внедрении изменений The implementation of the change management system should be interconnected with the pharmaceutical development stage to establish proper control during the implementation of changes
Анализ со стороны руководства Management review	Анализ со стороны руководства проводится для обеспечения адекватности разработки продукта и процесса и гарантии качества продукта и ведения процесса Management reviews are conducted to ensure the adequacy of product and process development and to ensure product quality and process management

В рамках документально оформленной и функционирующей ФСК эффективно реализуется и документирование фармацевтической разработки ЛП, которое состоит из следующих этапов:

- разработка спецификаций на исходное сырье, материалы, полупродукты, готовую лекарственную форму;
- оформление отчетов о проведенных исследованиях;
- разработка СОП в соответствии с технологией;
- создание инструкций по элементам ФСК;
- формирование регистрационного досье на препарат.

Документирование фармацевтической разработки, основанное на реализации элементов ФСК, позволяет разработать стратегию контроля, установить и поддерживать контролируемое состояние на данном этапе.

Так как качество ЛП закладывается на этапе фармацевтической разработки, то надлежащее документирование является основой его обеспечения. При этом система надлежащей документации гарантирует:

- разработку ЛП в соответствии с установленными требованиями;
- проведение контроля качества исходного сырья, материалов, полупродуктов и готовой продукции;
- четкое распределение ответственности персонала при фармацевтической разработке ЛП.

По фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий в рамках ФСК на основе полученных знаний о процессе и продукте и с учетом анализа рисков нами созданы документы, которые были адаптированы к документообороту предприятия для оптимизации процесса документирования на последующих стадиях жизненного цикла ЛП [4]. Для оптимального документирования фармацевтической разработки предложен перечень документов, включающий:

1. Отчет о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий.
2. Спецификации на исходное сырье и материалы, полупродукты, готовую продукцию.
3. СОП на этапе фармацевтической разработки.
4. Руководство по мониторингу процессов и качества продукта.
5. Инструкции:
  - корректирующие и предупреждающие действия (CAPA);
  - управление изменениями;
  - анализ со стороны руководства.
6. Отчет по анализу эффективности системы обеспечения качества (СОК) при фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий.

Краткая характеристика документов по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий в рамках ФСК представлена в таблице 3.

В соответствии с представленным перечнем документов нами разработана надлежащая документация по фармацевтической разработке двухкомпонентных

суппозиторий в рамках ФСК предприятия, планирующего их выпуск, что является важной составляющей для обеспечения качества продукта и целостности полученных данных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемый комплект документов позволяет сформировать единую базу полученных на данном этапе знаний и результатов, их систематизировать и структурировать. Данный перечень документов является оптимальным решением по документированию фармацевтической разработки и охватывает все аспекты деятельности в рамках ФСК. Документы созданы по форме, принятой на предприятии для облегчения переноса знаний и полученных данных на последующие стадии жизненного цикла ЛП.

Отчет о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий составлен с учетом требований руководства ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [11]. Структурные элементы, предусмотренные в I части руководства, соответствуют структуре раздела 3.2.P.2 «Фармацевтическая разработка» модуля 3 регистрационного досье в формате общего технического документа (ОТД).

Отчет подробно описывает компоненты ЛП (активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества), разработанный состав, допустимый избыток, физико-химические и биологические свойства препарата, технологический процесс, систему упаковки, совместимость [12].

Спецификации на исходное сырье, материалы, полупродукты и готовую продукцию, являющиеся основой для оценки качества ЛП, представлены в соответствующих отчетах:

- отчете о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий;
- отчете по анализу эффективности СОК при фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиторий.

Для стандартизации технологических процессов разработаны СОПы. Благодаря основным их положениям при создании препарата устанавливается и поддерживается контролируемое состояние всего процесса и качества продукта.

СОПы представлены в виде пошаговых инструкций, организующих единый порядок работы на этапе разработки по проведению следующих операций:

- измельчения действующих веществ;
- смешения действующих веществ;
- плавления основы;
- введения действующих веществ в основу;
- охлаждения суппозиторной массы.

Для каждой процедуры при разработке двухкомпонентных суппозиторий определены критические контрольные точки, по которым необходимо осуществлять контроль соответствия протекания процесса в пределах требуемых параметров.



Таблица 3. Документы по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозитория в рамках ФСК

Table 3. Documents on the pharmaceutical development of two-component suppositories in PQS

№	Наименование разработанного документа Name of the developed document	Назначение документа Purpose of the document
1	Отчет о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозитория Pharmaceutical Development Report for two-component Suppositories	Создание единой формы сведений о ЛП, полученных в ходе фармацевтической разработки. Структурированные данные, необходимые для внесения в соответствующий раздел регистрационного досье Creation of a unified form of information about medicinal products obtained in the course of pharmaceutical development. Structured data required for entering into the corresponding section of STD
2	Спецификации на: • исходное сырье; • материалы; • полупродукты; • готовую продукцию Specifications for: • API; • materials; • intermediate products; • finished products	Составление перечня показателей, которым должны соответствовать исходное сырье, упаковочные материалы, полупродукты и готовая продукция, используемые при разработке продукта. Спецификации являются основой для оценки качества ЛП Compilation of a list of indicators that must be met by APIs, packaging materials, intermediates and finished products used in product development. Specifications are the basis for assessing the quality of medicinal products
3	Стандартные операционные процедуры (СОПы) Standard Operating Procedures (SOPs)	Установление требований по технологическим и контрольным процедурам при разработке препарата Establishment of requirements for technological and control procedures in the development of a drug
4	Руководство по мониторингу процессов и качества продукта Process and product quality monitoring manual	Разработка основных положений для установления и поддержания контролируемого состояния при мониторинге процессов и качества продукта Development of guidelines for establishing and maintaining a controlled state while monitoring processes and product quality
5	Инструкции: • корректирующие и предупреждающие действия (CAPA);  • управление изменениями;  • анализ со стороны руководства Instructions: • corrective and preventive actions (CAPA);  • change control;  • management review	Создание основных требований, которые: • регламентируют порядок работы при выявлении несоответствий в ходе мониторинга, установлении причин их появления и оценке результативности выполненных действий; • формализуют деятельность по своевременному и эффективному усовершенствованию процесса и продукта, установление контролируемого состояния при внедрении изменений, способных повлиять на качество продукции или процесс разработки; • устанавливают порядок анализа со стороны руководства, определяют требования к управлению сбором информации и обеспечивают адекватность разработки продукта и процесса Creation of basic requirements that: • regulate the procedure for detecting inconsistencies during monitoring, establishing the reasons for their occurrence and assessing the effectiveness of the actions performed; • formalize activities for the timely and effective improvement of the process and product, the establishment of a controlled state when introducing changes that can affect the quality of the product or the development process; • establish procedures for management review, define requirements for managing information gathering, and ensure the adequacy of product and process development
6	Отчет по анализу эффективности ФСК при фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозитория Report on the analysis of the effectiveness of PQS in the pharmaceutical development of two-component suppositories	Создание формы сведений об анализе эффективности ФСК при разработке ЛП для оценки ее результативности Creation of a form of information on the analysis of the effectiveness of PQS in the development of medicinal products to assess its effectiveness

Для формирования стратегии контроля мониторинга процессов и качества продукта на этапе фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозитория разработано соответствующее руководство. Документ рассматривает ключевые факторы, которые учитывались при установлении критических контрольных точек и их допустимых пределов, а также при определении уровней тревоги и уровней действия. Его целью является установление контролируемого состояния для своевременного выявления

отклонения от требуемых параметров на последующих стадиях жизненного цикла суппозитория.

Нами также составлена инструкция по проведению корректирующих и предупреждающих действий, регламентирующая порядок работы при выявлении в ходе мониторинга процессов и качества продукта отклонений (несоответствий), установлении причин их появления и оценке результативности выполненных действий. Корректирующие и предупреждающие действия необходимы для устранения в рам-

ках ФСК причин несоответствий и предотвращении их повторения.

Порядок проведения корректирующих и предупреждающих действий включал следующие этапы:

- выявление и регистрация отклонений (несоответствий);
- установление причин отклонений (несоответствий);
- анализ необходимости проведения корректирующих/предупреждающих действий;
- разработка плана корректирующих/предупреждающих действий;
- выполнение корректирующих/предупреждающих действий и документирование результатов принятых действий;
- оценка результатов предпринятых действий.

Составлена инструкция по управлению изменениями, которая формализует деятельность по своевременному и эффективному усовершенствованию процесса и продукта. Управление изменениями позволит установить контролируемое состояние на этапе фармацевтической разработки при внедрении изменений, которые способны повлиять на качество продукции или процесс разработки.

Порядок проведения управления изменениями на стадии фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториях состоял из следующих этапов:

- выявление и классификация изменений;
- инициирование изменений;
- согласование и одобрение проведения изменений;
- составление плана мероприятий по внедрению изменения;
- оценка предложенного изменения;
- реализация изменения;
- оценка эффективности внедрения изменения.

Для проведения анализа СОК со стороны руководства на этапе фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториях была разработана инструкция, устанавливающая единый порядок анализа, а также определяющая требования к управлению сбором информации и обеспечивающая адекватность разработки продукта и процесса. Порядок проведения анализа СОК состоял из следующих этапов:

- сбор информации о технологических процессах и разрабатываемом продукте;
- проведение анализа СОК разработчиком и составление отчета по полученным данным;
- представление информации о результатах анализа СОК руководству;
- анализ СОК со стороны руководства.

Для оценки результативности функционирования СОК, возможностей ее совершенствования, а также для обеспечения надлежащего качества продукта был составлен отчет по анализу эффективности СОК при фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториях, включающий разделы:

- анализ рисков;
- информация об исходном сырье и материалах, полупродуктах и готовой продукции;

- информация о технологическом процессе;
- информация по изучению стабильности;
- управление отклонениями;
- корректирующие и предупреждающие действия;
- управление изменениями;
- документация фармацевтической системы качества;
- заключение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториях сформированы знания о процессе создания продукта надлежащего качества. С учетом полученных знаний разработан комплект документов, состоящий из отчетов, спецификаций, СОП, инструкций для предприятия, планирующего выпуск двухкомпонентных суппозиториях.

Документация по фармацевтической разработке адаптирована к документообороту предприятия для оптимизации процесса документирования на последующих стадиях жизненного цикла ЛП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;3(20):170–176.
2. Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Береговых В. В., Зырянов О. А., Дёмина Н. Б., Бахрушина Е. О. Изучение физико-химических свойств нового оригинального ноотропного средства ТСТ-9. *Биомедицинская химия*. 2020;66(3):257–264.
3. Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2017;3:54–57.
4. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: <http://www.ich.org>. Ссылка активна на 22.03.2020.
5. Александров А. В. Первый принцип GMP: постоянное совершенствование системы качества фармацевтической компании. *Группа компаний ВИАЛЕК*. Available at: <http://www.vialek.ru/press/articles/653/> Ссылка активна на 22.03.2020.
6. Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Метелева В. Д., Флисюк Е. В. Документирование фармацевтической разработки. Часть 1. Изучение документооборота предприятия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):142–147.
7. Никитюк В. Г., Шакина Т. Н. Надлежащая документация фармацевтической компании – систематизация, структурирование, управление и оценка. Часть 1. Структурирование и систематизация процессов и системы надлежащей документации. *Фармацевтическая отрасль*. 2016;2(55):78–83.
8. Артамонова М. А., Голубинский Ю. М. Разработка документированной процедуры системы менеджмента качества по управлению документацией. VII Международная студенческая научная конференция Студенческий научный форум – 2015. 15 февраля – 31 марта 2015. Available at: <https://scienceforum.ru/2015/article/2015013197>. Ссылка активна на 22.03.2020.
9. Пятигорская Н. В., Береговых В. В., Аладышева Ж. И., Беляев В. В., Мешковский А. П., Пятигорский А. М. Система автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(2):126–133.
10. Крючков Д. В., Бащина Е. А., Данильченко Я. В., Карась Д. В., Артамонова Г. В. Опыт перехода на риск-ориентированную модель системы менеджмента качества медицинской организации.

Здравоохранение Российской Федерации. 2017;61(6):309–315. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-309-315.

11. ICHQ8 Pharmaceutical development. Available at: <http://www.ich.org>.
12. Быковский С. Н., Василенко И. А., Демина Н. Б., Шохин И. Е., Новожиллов О. В., Мешковский А. П., Спицкий О. Р. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. М.: Перо; 2015. 526 с.

## REFERENCES

1. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Analysis of the system organization of pharmaceutical drug development. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;3(20):170–176. (In Russ.)
2. Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Beregovykh V. V., Zyryanov O. A., Demina N. B., Bakhrushina E. O. The development of the physicochemical characteristics of the new original nootropic substance TST-9. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2020;66(3):257–264. (In Russ.)
3. Gildeeva G. N., Belostockiy A. V. *Kontseptsiya Quality-by-Design kak klyuchevoy element v obespechenii kachestva lekarstvennykh preparatov* [Quality-by-Design concept as a key element in ensuring the quality of medicines]. *Remedium. Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhnike*. 2017;3:54–57. (In Russ.)
4. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: <http://www.ich.org>. Accessed: 22.03.2020.
5. Alexandrov A. V. The first GMP principle: continuous improvement of the pharmaceutical company's quality system. VIALEK group of companies. Electronic resource. Available at: <http://www.vialek.ru/press/articles/653/>. Accessed: 22.03.2020. (In Russ.)
6. Smekhova I. E., Shigarova L. V., Meteleva V. D., Flisyuk E. V. Documentation of Pharmaceutical Development. Part 1. Study of the Documentation of the Site. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):142–147. (In Russ.)
7. Nikityuk V. G., Shakina T. N. *Nadlezhashchaya dokumentatsiya farmatsevticheskoy kompanii – sistematizatsiya, strukturirovanie, upravlenie i otsenka. Chast' 1. Strukturirovanie i sistematizatsiya protsessov i sistemy nadlezhashchey dokumentatsii* [Pharmaceutical company proper documentation – systematization, structuring, management and evaluation Part 1. Structuring and systematization of processes and a system of proper documentation]. *Farmatsevticheskaya otrasl' = Pharmaceutical industry Review*. 2016;2(55):78–83. (In Russ.)
8. Artamonova M. A., Golubinsky Yu. M. *Razrabotka dokumentirovannykh protsedur sistemy menedzhmenta kachestva po upravleniyu dokumentatsiyey. VII Mezhdunarodnaya studencheskaya nauchnaya konferentsiya Studencheskiy nauchnyy forum – 2015*. [Development of a documented quality management system procedures for managing documents]. February 15 to March 31, 2015. Available at: <https://scienceforum.ru/2015/article/2015013197>. Accessed: 22.03.2020. (In Russ.)
9. Pyatigorskaya N. V., Beregovykh V. V., Aladysheva Zh. I., Belyaev V. V., Meshkovskii A. P., Pyatigorskii A. M. Automated document management system of pharmaceutical manufacturer's quality management system in accordance with requirements of GMP. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):126–133. (In Russ.)
10. Kryuchkov D. V., Batsina E. A., Danil'chenko I. A., Karas' D. V., Artamonova G. V. The experience of transition to risk-oriented model of system of quality management in medical organization. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2017;61(6):309–315. (In Russ.) DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-309-315.
11. ICHQ8 Pharmaceutical development. Available at: <http://www.ich.org>.
12. Bykovskiy S. N., Vasilenko I. A., Demina N. B., Shokhin I. E., Novozhilov O. V., Meshkovskiy A. P., Spitskiy O. R. *Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii* [Pharmaceutical Development: Concept and Practical Guidelines]. Moscow: Pero; 2015. 526 p. (In Russ.)