



Оригинальная статья/Research article

Анализ возможности применения принципа QbD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях

С. А. Рожнова¹, А. В. Цыпкина^{1*}

1 – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

*Контактное лицо: Цыпкина Анастасия В. E-mail: nastenka.tsypkina@mail.ru

Статья получена: 17.09.2019. Статья принята к печати: 01.11.2019

Резюме

Введение. При разработке и внедрении в производство лекарственных средств (ЛС) целью разработчиков является соблюдение принципа «качества, запланированного при разработке» (QbD). Международным советом по гармонизации (ICH) был создан ряд стандартов GxP, которые стали нормативной базой для разработки документации, регламентирующей требования к разработке и производству ЛС для стран, ориентированных на выведение произведенной продукции на мировой фармацевтический рынок. Анализ регулирования фармацевтических этапов разработки новых ЛС на территории Евразийского экономического союза не рассматривался, но для формирования организационного подхода к управлению процессами на этом этапе жизненного цикла ЛС необходимо разработать системный подход и методическое сопровождение отдельных этапов ФР.

Цель. Проанализировать возможность применения принципа QbD к процессу разработки ЛС на отечественных фармацевтических предприятиях.

Материалы и методы. Контент-анализ данных научных публикаций, системный и сравнительный анализ, социологические методы исследования в области ФР и внедрения новых ЛС.

Результаты и обсуждения. Проанализированы и описаны регуляторные требования со стороны государств к организации и проведению процедур ФР. Определен ряд системных и отраслевых проблем характерных для отечественных фармацевтических производителей при организации процессов разработки и внедрения новых ЛС. Установлено, что одной из основных проблем для российских предприятий являлась организация процесса в целом и отдельных его процедур. Для решения проблемы организации процедур разработки и внедрения новых ЛС нами было сформировано методическое сопровождение, разработанное на основе системного подхода и международных требований со стороны системы качества.

Заключение. Основной из проблем, указанных производителями, является недостаточное методическое сопровождение организации процессов ФР и внедрения новых ЛС в части исследований, проходящих до стадии доклинической и клинической разработки. Решения принятые ЕЭС, не затрагивают таких аспектов регулирования ФР как организация процессов, управление ими и методическое сопровождение, направленное на реализацию принципа QbD. Для решения указанной проблемы нами были разработаны методические рекомендации по реализации процессов ФР и внедрения новых ЛС, которые позволили применять унифицированные и формализованные подходы к их организации.

Ключевые слова: регуляторные системы обращения лекарственных средств, фармацевтическая разработка, внедрение в производство новых лекарственных средств.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Рожнова С. А. определила направление исследования. Рожнова С. А. и Цыпкина А. В. разработали анкеты, позволяющие раскрыть цель и задачи исследования, установили критерии выбора предприятий для проведения анкетирования и интервьюирования респондентов. Цыпкина А. В. проводила интерпретацию результатов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ возможности применения принципа QbD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(4): 20–26.

Comparative Analysis of the QbD Approach in the Pharmaceutical Industry

Svetlana A. Rozhnova¹, Anastasia V. Tsypkina^{1*}

1 – Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitjanova str., Moscow, 117997, Russia

*Corresponding author: Anastasia V. Tsypkina. E-mail: nastenka.tsypkina@mail.ru

Received: 17.09.2019. Accepted: 01.11.2019

Abstract

Introduction. In the development and introduction of medicines into production, the aim of pharmaceutical manufacturers is to comply with the principle of «Quality-by-Design» (QbD). The International Council for Harmonisation (ICH) has created a number of GxP standards, which have become the regulatory framework for the development of documentation regulating the requirements for the development and production of drug products for countries focused on bringing their products to the world pharmaceutical market. The analysis of the system of regulation of pharmaceutical stages of development of new drugs in the territory of the Eurasian Economic Union was not considered, but for the formation of a systematic approach to the management of the process of pharmaceutical development it is necessary to describe them.

Aim. To analyze the possibility of applying the QbD principle to the process of drug development at domestic pharmaceutical enterprises.

Materials and methods. Content analysis of scientific publications, system and comparative analysis, sociological methods of research in the field of pharmaceutical development.

© Рожнова С. А., Цыпкина А. В., 2019

© Rozhnova S. A., Tsypkina A. V., 2019

Results and discussions. Regulatory state requirements to the organization and conduct of drug development procedures are analyzed and described. A number of systemic and sectoral problems typical for domestic pharmaceutical manufacturers in the organization of the development and implementation of new drug products. It is established that one of the main problems for Russian enterprises was the organization of the process as a whole and its individual procedures. To solve the problem of organization of procedures for the development and implementation of new medicines, we formed a methodological support, developed on the basis of a systematic approach and international requirements from the quality system.

Conclusion. The main problem identified by the manufacturers is the lack of methodological support for the organization of the processes of pharmaceutical development and the introduction of new drugs in the part of research going to the stage of preclinical and clinical development. The decisions adopted by the Eurasian Economic Union do not affect such aspects of pharmaceutical development regulation as the organization of processes, their management and methodological support aimed at the implementation of the QbD principle. To solve this problem, we have developed guidelines for the implementation of the processes of pharmaceutical development and the introduction of new drug products, which allowed us to apply unified and formalized approaches to their organization.

Keywords: regulatory systems of drug circulation, pharmaceutical development, introduction of new drugs into production.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Svetlana A. Rozhnova determined the direction of the study. Svetlana A. Rozhnova, Anastasia V. Tsyapkina developed questionnaires to reveal the purpose and objectives of the study, established criteria for selecting enterprises for conducting questionnaires and interviewing respondents. Anastasia V. Tsyapkina conducted the interpretation of the results. All the authors took part in the discussion of the results and writing the text of the article.

For citation: Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Comparative analysis of the QbD approach in the pharmaceutical industry. *Drug development & registration*. 2019; 8(4): 20–26.

ВВЕДЕНИЕ

При разработке и внедрении в производство лекарственных средств (ЛС) целью разработчиков является соблюдение принципа «качества, запланированного при разработке» (Quality-by-Design) (QbD). Данный принцип основанный на кастомизации в отношении конечного потребителя, формирует связь между потребностями пациента, возможностями разработчика и условиями производителя, оптимальными для создания эффективного, безопасного ЛС с запланированными и достаточными показателями качества [1, 2].

Регуляторами системы обращения ЛС многих развитых стран [страны Европейского союза (ЕС), Соединенных Штатов Америки (США), Японии] в рамках Международного совета по гармонизации (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) (ICH) приняты документы, регламентирующие подходы к фармацевтической разработке (ФР), сформированные с учетом особенностей организации процессов и международных стандартов надлежащих практик (good x practice – GxP): доклинических исследований (good laboratory practice – GLP), клинических исследований (good clinical practice – GCP), производства лекарственных препаратов (ЛП) (good manufacturing practice – GMP), хранения ЛП (good storage practice – GSP) [2].

Данные стандарты стали нормативной базой для разработки документации, регламентирующей требования к разработке и производству ЛС для стран, ориентированных на выведение произведенной продукции на мировой фармацевтический рынок.

Современная концепция обеспечения качества при ФР ЛС, основанная на подходе QbD, определяется руководствами ICH: ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [3], ICH Q9 «Управление рисками для качества» [4] и ICH Q10 «Фармацевтическая система ка-

чества» [5], ICH Q11 «Разработка и производство лекарственных субстанций» [6].

В ЕС действует иерархическая законодательная система в области регулирования обращения ЛС, включая ФР. В данном случае верховенством обладает Договор о функционировании ЕС, в соответствии с которым принимаются директивы, регламенты, решения и другие документы ЕС, а затем – законодательные акты национального уровня стран-членов ЕС. Вопросы, которые не рассматриваются законодательством ЕС, регулируются национальным законодательством государства-члена ЕС (таблица 1).

В США основным органом регулирующим сферу обращения ЛС, является управление по контролю качества пищевых продуктов и ЛС (Food and Drug Administration – FDA). Полномочия и функции Агентства сводятся к защите прав потребителей от опасных и недоброкачественных продуктов, стимулированию разработки новых ЛП, экспертизе ЛС перед его выпуском в обращение [15].

Евразийский экономический союз (ЕЭС) созданный в 2010 году в числе первоочередных нормативно-правовых актов, ввел в действие документы, регламентирующие порядок регулирования в сфере обращения ЛС [16, 17]. Данные документы основанные на международных принципах GxP, направлены на такие сферы как: регистрация ЛС, доклиническая и клиническая разработка, производство ЛС, контроль качества ЛС и др. [18–25].

В области ФР нормативные требования ЕЭС затрагивают порядок проведения доклинической и клинической разработки (насколько корректен термин? – в Решениях ЕАЭС используется данный термин «Руководство по требованиям к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов» – http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LS1/Pages/WP_LA_projects.aspx); формирование регистрационного досье на ЛП и правила регистрации ЛП в странах ЕЭС.

Таблица 1. Основная нормативная документация системы обеспечения качества ЛС в ЕС

Table 1. The main regulatory documentation EU quality assurance systems in the EU

Директивы	
1	Директива Европейского парламента и Совета Европы 2001/83/ЕС от 06.11.2001 г. регламентирует создание, производство, регистрацию, контроль качества и реализацию лекарственных средств (ЛС) [7]
2	Директива Европейской комиссии 2003/94/ЕС определяет принципы и подробные рекомендации надлежащей производственной практики в сфере ЛС [8]
3	Директива Европейской комиссии 2005/28/ЕС устанавливает принципы и подробные рекомендации в сфере исследуемых ЛС для применения у человека, а также требований к получению разрешения на их импортирование [9]
Регламенты	
1	Регламент Европейского парламента и Совета № 536/2014 регулирует проведение клинических исследований ЛС для применения у человека [10]
2	Регламент Европейского парламента и Совета № 726/2004 определяет процедуры Европейского сообщества для получения разрешения и надзора за обращением ЛС для применения у человека и использования в ветеринарии, а также создает Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) [11]
3	Регламент Европейской комиссии № 540/95 определяет порядок предоставления отчетов о возможных непредвиденных побочных реакциях ЛС [12]
4	Регламент Европейского парламента и Совета № 596/2009 регулирует допуск и обращение орфанньих препаратов [13]
5	Регламент Европейского парламента и Совета № 1901/2006 регулирует сферу ЛС для применения в педиатрии [14]

Однако остается ряд стратегических вопросов, направленных на обеспечение принципов QbD и требующих решения:

- совместная организация работы фармацевтических компаний в альянсе с разработчиками, которые, как правило, разрабатывают и вводят новые технологии для более продуктивного удовлетворения запросов потребителей;
- отсутствие нормативно-правовых документов, регламентирующих и формализующих порядок, и последовательность выполнения процесса разработки ЛС;
- отсутствие документации методического профиля, формализующего процессы и составляющие их процедуры, направленного на исполнение принципа «качества запланированного при разработке».

Тем не менее, научное сообщество и предприятия фармацевтической промышленности в России активно занимаются разработкой новых ЛС и расширяют ассортимент отечественной продукции.

Так, проведенный нами анализ государственного реестра ЛС (ГРЛС) показал, что с 2015 по 2018 гг. количество российских ЛС, вводимых в обращение на фармацевтический рынок Российской Федерации (РФ) увеличилось в 14 раз (с 86 до 1226 наименований ЛС).

При анализе отчетов научных работ в области разработки ЛС установлено, что российскими авторами описаны различные аспекты данного направления: разработка технологии и методов контроля

качества, трансфер технологий, экономические и маркетинговые исследования, подготовка кадров для научно-практической деятельности в области ФР и производства ЛС и др. [26–32]. При этом системный подход к организации и управлению процессами ФР и внедрения ЛС не составлял предмета исследования для авторов данных отчетов. В связи с этим актуальным является вопрос изучения проблем, возникающих у отечественных фармацевтических производителей при проведении ФР и разработки системного подхода к организации процедур разработки, что явилось целью нашей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контент-анализ данных научных публикаций системный и сравнительный анализ, социологические методы исследования области ФР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Исследование выполненное нами, направлено на изучение организации процесса ФР с целью выявления общих и специфически практических проблем достижения принципов QbD, характерных для отечественных фармацевтических производителей. Полученные данные послужили основой для разработки методического сопровождения исследуемых процессов.

Для решения задач исследования нами были выбраны следующие направления: организация процессов ФР и управления ими, анализ трудовых ресурсов предприятия, оценка подготовленности персонала фармацевтических предприятий, анализ локальной документации, регламентирующей и регистрирующей исследуемые нами процессы.

Для выполнения исследований нами был разработан комплект анкет, представляющий собой комплекс вопросов, позволяющих провести сбор информации для составления методических рекомендаций, сопровождающих данные процессы.

Анкетирование и интервьюирование было проведено на российских предприятиях, специализирующихся на производстве различных ЛС: фармацевтических субстанций; ЛП полученных методами химического и биотехнологического синтеза; радиофармацевтических ЛС; биологических ЛП; растительных ЛП.

В анкетировании участвовали специалисты предприятий, непосредственно участвующие в процессе разработки и внедрении ЛС. Интервьюирование было проведено с руководителями отделов: разработки, контроля качества, производственного отдела, а также с лицами, ответственными за расширение ассортимента портфеля фармацевтического предприятия.

Анализ анкет показал, что основными проблемами российских предприятий при ФР и внедрении в производство новых ЛС являются: недостаток внутренних документов, регламентирующих и регистри-

рующих процесс ФР (75 %), кадровый дефицит (62,5 %), низкое финансирование (50 %), функциональная организация процесса в целом и отдельных его процедур (37,5 %); к специфическим относятся – отсутствие на ряде предприятий современного технологического оснащения, дефицит субстанций, вспомогательных веществ и упаковочного материала отечественного производства.

На рисунке 1 представлены результаты исследования критических факторов, оказывающих влияние на процессы, составляющие ФР и внедрение в производство ЛС на отечественных промышленных предприятиях.

Анализ показал, что некоторые из факторов внутренней среды существенно затрудняют разработку новых ЛС на базе отечественных фармацевтических предприятий. К таким факторам можно отнести:

- ✓ отсутствие методической документации, направленной на организацию и систематизацию процессов ФР;

- ✓ недостаточное финансирование проектов за счет собственных средств;
- ✓ недостаток квалифицированного персонала;
- ✓ высокая конкуренция со стороны зарубежных фармацевтических компаний.

Решение одной из основных проблем – организации процесса ФР, возможно при разработке на предприятиях комплекса методического сопровождения отдельных этапов и процедур, основанного на требованиях международных стандартов и российского законодательства, а также учитывающего принципы системного подхода к описанию совокупности элементов исследуемых процессов.

Для решения указанной проблемы нами были разработаны методические рекомендации (МР). Комплект разработанного методического обеспечения включал:

1. МР по ФР нового для предприятия ЛС (аналитический этап) [33, 34].
2. МР по внедрению ЛС в производство фармацевтического предприятия.



Рисунок 1. Проблемы разработки и внедрения в производство ЛС, выявленные при анализе внутренней среды фармацевтических предприятий

Figure 1. Problems of development and implementation of drugs in the production identified in the analysis of the internal environment of pharmaceutical enterprises

3. МР по использованию методологии IDEF0 [Integrated Definition Function Modeling (Моделирование бизнес процессов управления)] для графического описании процедур ФР [35–37].

МР разработаны с учетом требований международных стандартов и действующего законодательства РФ.

В части терминологии и определения основных терминов в МР были использованы:

- ✓ Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 4) [38].
- ✓ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (статья 2) [18].
- ✓ Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (статьи 2 и 3).
- ✓ ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (часть 1) [3].
- ✓ ICH Q9 «Управление рисками по качеству» (часть 1) [4].
- ✓ ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (часть 1) [5].
- ✓ Методология функционального моделирования РД IDEF0 (глава 3).

В части требований к разработке форм и классификации документации в МР был использован:

- ✓ Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [статья 3 (глава 4)] [39].

В части требований к персоналу был использован:

- ✓ Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [статья 3 (глава 2)].

В части требований к построению графических моделей был использован стандарт:

- ✓ Методология функционального моделирования РД IDEF0 (главы 5–10).

Данные МР носят рекомендательный характер и позволяют предприятию на их основе разработать внутреннюю регламентирующую документацию по выполнению процессов и СОП (стандартных операционных процедур) по выполнению процедур ФР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отечественные регуляторные органы и производители ЛС направляют свою деятельность на гармонизацию с общемировыми стандартами качества. В сферу обращения ЛС прочно вошли надлежащие практики ЕС и США, образовано единое экономическое пространство – ЕАЭС. Однако, остается ряд системных и отраслевых проблем, касающихся организации процессов ФР и внедрения новых ЛС.

Так, основной из проблем, указанных производителями, является недостаточное методическое сопровождение организации процессов ФР и внедрения но-

вых ЛС в части исследований проходящих до стадии доклинической и клинической разработки.

Для решения указанной проблемы нами были разработаны МР для реализации процессов ФР, которые позволят применять унифицированные и формализованные подходы к проведению этапов ФР, и процесса внедрения новых ЛС.

На основании предложенных нами МР на предприятиях могут быть сформированы методические указания, которые являются максимально конкретными и предметными, обязательны к выполнению, а также при организации, проведении процессов разработки и внедрения новых ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энде Д. Дж. Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства. – СПб.: Профессия. 2015: 1280.
2. Watson T. N. J., Nosal R., am Ende D., Bronk K., Mustakis J., O'Connor G., Santa Maria C. L. J. *Pharmaceut. Innovation*. 2007; 2(3-4): 71.
3. ICHQ8 Pharmaceutical development. Available at: <http://www.ich.org>.
4. ICHQ9 Risk Quality Management. Available at: <http://www.ich.org>.
5. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: <http://www.ich.org>.
6. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). Available at: <http://www.ich.org>.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human. Available at: <http://www.apteka.ua/article/296331>.
8. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.
9. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>
10. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/homepage.html>.
11. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/homepage.html> (accessed 3.05.2018).
12. Commission Regulation (EC) No 540/95 of 10 March 1995 laying down the arrangements for reporting suspected unexpected adverse reactions which are not serious, whether arising in the Community or in a third country, to medicinal products for human or veterinary use authorized in accordance with the provisions of Council Regulation (EEC) No 2309/93. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/homepage.html>.
13. Regulation (EC) No 596/2009 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.
14. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (consolidated version: 26/01/2007). Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.

15. Hiltz P. J. Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred years of Regulation and sources therein. 2003; 55: 46.
16. Велданова М. С 1 января в ЕАЭС стартует единый рынок лекарств. 2016. Available at: www.gmpnews.ru/2016/01/eaes-sozdayot-edinyj-rynok-obrashheni-ya-lekarstv-medizdelij-i-texniki.
17. Гаврилов Д., Ращевский Е. Единый рынок лекарственных средств на территории ЕАЭС. 2016. Available at: <http://epam.ru/rus/legal-updates/view/edinyi-rynok-lekarstvennyh-sredstv-na-territorii-eaes>.
18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-registracii-lekarstvennih-sredstv.pdf.
19. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-GMP.pdf.
20. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 79 «Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_GCP.pdf.
21. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85 «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_issledovaniya-bioekvivalentnosti.pdf.
22. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 89 «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_issledovaniya-biologicheskikh-LS.pdf.
23. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 80 «Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_GDP.pdf.
24. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 81 «Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_GLP.pdf.
25. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_farmakonadzor.pdf.
26. Быковский С. Н., Василенко И. А., Н. Демина Н. Б. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. – М.: Изд-во Леро. 2015; 472.
27. Демина Н. Б. Фармацевтическая разработка: обзор оборудования для лабораторной разработки и наработки опытных партий твердых лекарственных форм. *Регистрация и разработка лекарственных средств*. 2016; 1(14): 38–46.
28. Лин А. А., Соколов Б. И., Слепнев Д. М. Фармацевтический рынок: производство лекарственных средств в России. *Проблемы современной экономики*. 2013; 1(45): 191–195.
29. Наркевич И. А., Трофимова Е. О., Дельви́г-Каменская Т. Ю. Проблема подготовки кадров для российской фармацевтической отрасли и пути ее преодоления. *Инновации*. 2013; 7(177): 3–8.
30. Наркевич И. А. Инвестиции в научные исследования и разработки на глобальном фармацевтическом рынке. *Фармация*. 2017; 66(3): 3–72017. 66(3): 3–7.
31. Потапчик Е. Г., Попович Л. Д. Анализ мирового опыта отбора проектов, реализуемых посредством государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения. *Здравоохранение*. 2015; 8: 66–75.
32. Пятигорская Н. В., Береговых В. В., Мешковский А. П., Пятигорский А. М., Быков А. В. Организация производства и контроля качества лекарственных средств. – М.: Издательство РАМН. 2013: 648.
33. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ методов используемых при разработке фармацевтических субстанций. *Научно-практический журнал Фармация, специальный выпуск: «Сборник конференции «Молодая фармация – потенциал будущего»*. 2018: 159–161.
34. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 3(20): 170–178.
35. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Использование стандарта IDEF0 при подготовке к фармацевтической разработке. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 4(21): 270–276.
36. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Использование стандарта IDEF0 на этапе планирования фармацевтической разработки. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Орехово-Зуево: Редакционно-издательский отдел ГТУ. 2017; 3(20): 216–220.
37. Методологии функционального моделирования РД IDEF0. *Издательство стандартов*. 2000: 75.
38. Федеральный закон № 61-ФЗ от 24.03.2010 «Об обращении лекарственных средств». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
39. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Available at: <http://www.vgn.ru/assets/files/normativy/916.pdf>.

REFERENCES

1. Ende D. J. Production of medicines. Chemical technology from R&D to production. – Saint Petersburg: *Profession*. 2015: 1280 (in Russ.).
2. Watson T. N. J., Nosal R., am Ende D., Bronk K., Mustakis J., O'Connor G., Santa Maria C. L. J. Pharmaceut. *Innovation*. 2007; 2(3-4): 71.
3. ICHQ8 Pharmaceutical development. Available at: <http://www.ich.org>.
4. ICHQ9 Risk Quality Management. Available at: <http://www.ich.org>.
5. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: <http://www.ich.org>.
6. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). Available at: <http://www.ich.org>.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human. Available at: <http://www.apteka.ua/article/296331>.
8. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.
9. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>
10. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.
11. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html> (accessed 3.05.2018).
12. Commission Regulation (EC) No 540/95 of 10 March 1995 laying down the arrangements for reporting suspected unexpected adverse reactions which are not serious, whether arising in the Community or

- in a third country, to medicinal products for human or veterinary use authorized in accordance with the provisions of Council Regulation (EEC) No 2309/93. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/homepage.html>.
13. Regulation (EC) No 596/2009 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.
 14. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (consolidated version: 26/01/2007). Available at: <http://eurlex.europa.eu/homepage.html>.
 15. Hilts P. J. Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred years of Regulation and sources therein. 2003; 55: 46.
 16. Veldanova M. From January 1 in the EAEU starts a single market of drugs. 2016. Available at: www.gmpnews.ru/2016/01/eaes-sozdayot-edinyj-rynok-obrashheni-ya-lekarstv-medizdelij-i-tekhniki.
 17. Gavrilov D., Rashevsky E. Single market of medicines on the territory of the EAEU. 2016. Available at: <http://epam.ru/rus/legal-updates/view/edinyj-rynok-lekarstvennyh-sredstv-na-territorii-eaes>.
 18. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission of November 3, 2016, No. 78 «On the rules of registration and examination of medicines for medical use». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-registracii-lekarstvennyh-sredstv.pdf.
 19. Decision No. 77 of the Council of the Eurasian economic Commission of 3 November 2016 «On approval of the rules of good manufacturing practice of the Eurasian economic Union». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-GMP.pdf.
 20. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission dated November 3, 2016, No. 79 «Rules of good clinical practice of the Eurasian economic Union». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_GCP.pdf.
 21. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission dated November 3, 2016, No. 85 «Rules for bioequivalence studies of medicines within the Eurasian economic Union». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_issledovaniya-bioekvivalentnosti.pdf.
 22. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission of November 3, 2016, No. 89 «Rules for research of biological medicines of the Eurasian economic Union». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_issledovaniya-biologicheskikh-LS.pdf.
 23. Decision No. 80 of the Council of the Eurasian economic Commission dated November 3, 2016 «Rules of good distribution practice within the Eurasian economic Union». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_GDP.pdf.
 24. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission of November 3, 2016, No. 81 «Rules of good laboratory practice of the Eurasian economic Union in the field of circulation of medicines». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_GLP.pdf.
 25. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission dated November 3, 2016, No. 87 «Rules of good practice of pharmacovigilance of the Eurasian economic Union». Available at: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_farmakonadzor.pdf.
 26. Bykovsky S. N., Vasilenko I. A., Demina N. B. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. Scientific and practical guide for the pharmaceutical industry. – M.: Publishing house Pero. 2015: 472 (in Russ.).
 27. Demina N. B. Pharmaceutical development: review of equipment for laboratory development and development of experimental batches of solid dosage forms. *Drug development & registration*. 2016; 1(14): 38–46 (in Russ.).
 28. Lin A. A., Sokolov B. I., Slepnev D. M. Pharmaceutical market: production of medicines in Russia. *Problems of the modern economy*. 2013; 1(45): 191–195 (in Russ.).
 29. Narkevich I. A., Trofimova E. O., Delvig-Kamenskaya T. Yu. The Problem of personnel training for the Russian pharmaceutical industry and ways to overcome it. *Innovations*. 2013; 7(177): 3–8 (in Russ.).
 30. Narkevich I. A., Lin A. A., Denisova E. V. Investments in research and development in the global pharmaceutical market. *Pharmacy*. 2017; 66(3): 3–7. 2017; 66(3): 3–7 (in Russ.).
 31. Potapchik E. G., Popovich L. D. Analysis of the world experience in the selection of projects implemented through public-private partnerships in the health sector. *Health*. 2015; 8: 66–75 (in Russ.).
 32. Pyatigorskaya N. V., Beregovykh V. V., meshkovsky A. P., Pyatigorsky A. M., Bykov A. V. Organization of production and quality control of medicines. – M.: Publishinghouse RAMS. 2013: 648 (in Russ.).
 33. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. The Analysis of methods used in the development of pharmaceutical substances. *Scientific and practical journal pharmacy, special issue: «Collection of the conference» Young pharmacy-the potential of the future*. 2018: 159–161 (in Russ.).
 34. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. The Analysis of the system of organization of pharmaceutical development of medicines. *Drug development & registration*. 2017; 3(20): 170–178 (in Russ.).
 35. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Use of IDEFO standard in preparation for pharmaceutical development. *Drug development & registration*. 2017; 4(21): 270–276 (in Russ.).
 36. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Use of the IDEFO standard at the planning stage of pharmaceutical development. Collection of materials of the all-Russian scientific and practical conference with international participation. – Orekhovo-Zuyevo: Editorial and publishing Department of GSTU. 2017; 3(20): 216–220 (in Russ.).
 37. Methodology of functional modeling RD IDEFO. *Standards publishing House*. 2000: 75.
 38. Federal law No. 61-FZ of 24.03.2010 «On circulation of medicines». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
 39. Order of the Ministry of industry and trade of Russia of 14.06.2013 No. 916 (ed. of 18.12.2015) «On approval of the Rules of good manufacturing practice». Available at: <http://www.vgnki.ru/assets/files/normativy/916.pdf>.