

Научная статья

УДК 615

doi:10.32687/1561-5936-2024-28-4-421-426

Цифровая трансформация как средство обеспечения GxP комплаенса

Константин Александрович Кошечкин¹, Ирина Владимировна Спичак²

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Евразийская академия надлежащих практик, Москва, Россия

¹koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7309-2215>

²spichak@gxp-academy.org, <https://orcid.org/0000-0002-3932-5684>

Аннотация. Обращение лекарственных средств является строго регулируемой областью деятельности и определяется комплексом стандартов надлежащей практики (GxP). Цифровая трансформация подразумевает замену ручных, основанных на бумажных документах процессов цифровыми альтернативами. **Целью** данной работы является изучение подходов к внедрению цифровых систем для обеспечения соответствия требованиям стандартов GxP. Обзор литературы проводился с использованием электронных баз данных статей Центральной научной медицинской библиотеки и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, а также ресурсов сети интернет. В результате были выявлены необходимые функциональные блоки, которые позволяют обеспечить соответствие требованиям стандартов GxP: электронный документооборот, управление бизнес-процессами, управление обучением, электронные формы, контроль изменений, управление отклонениями и несоответствиями, оценка рисков и воздействия, техническое обслуживание и управление оборудованием, управление лабораторными испытаниями, электронное досье на серию, управление мастер-данными, прослеживание логистических цепочек, функционал клинических систем, управление регуляторной информацией и фармаконадзором. Таким образом, различные компоненты цифровых систем применяются для обеспечения соблюдения требований стандартов GxP и позволяют провести комплексную цифровую трансформацию в сфере обращения лекарственных средств.

Ключевые слова: цифровая трансформация; система управления качеством; управление жизненным циклом продукта; планирование ресурсов предприятия; система управления лабораторной информацией; система управления производством; управление цепочками поставок; система управления клиническими испытаниями; мастер-файл электронного исследования; электронный сбор данных

Для цитирования: Кошечкин К. А., Спичак И. В. Цифровая трансформация как средство обеспечения GxP комплаенса // Ремедиум. 2024. Т. 28, № 4. С. 421—426. doi:10.32687/1561-5936-2024-28-4-421-426

Original article

Digital transformation as a means of ensuring GxP compliance

Konstantin A. Koshechkin¹, Irina V. Spichak²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Eurasian Academy of Good Practices, Moscow, Russia

¹koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7309-2215>

²spichak@gxp-academy.org, <https://orcid.org/0000-0002-3932-5684>

Annotation. The circulation of medicines is a highly regulated area of activity and is regulated by a set of good practice standards (GxP). Digital transformation involves the replacement of manual, paper-based processes with digital alternatives. The goal of this endeavor is to investigate methods for putting digital systems into place while making sure they adhere to GxP standards. In addition to Internet resources, the scientific electronic library of eLIBRARY.RU and electronic databases of articles from the Central Scientific Medical Library were used for the literature evaluation. Consequently, the essential building pieces that enable adherence to GxP criteria were found. These include the following: change control, equipment maintenance and management, laboratory test management, electronic batch records, master data management, logistics chains management, clinical system functionality, regulatory information management, pharmacovigilance, electronic document management, business process management, learning management, electronic forms, and risk and impact assessment. Thus, various components of digital systems are used to ensure compliance with the requirements of GxP standards and allow for a comprehensive digital transformation in the field of drug circulation.

Key words: digital transformation; quality management system; product lifecycle management; enterprise resource planning; laboratory information management system; manufacturing execution system; supply chain management; clinical trial management system; electronic trial master file; electronic data capture

For citation: Koshechkin K. A., Spichak I. V. Digital transformation as a means of ensuring GxP compliance. *Remedium*. 2024;28(4):421–426. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2024-28-4-421-426

Введение

Обращение лекарственных средств (ЛС) является строго регулируемой областью деятельности и определяется комплексом стандартов, обобщенно

именуемых GxP (от англ. good practice — надлежащая практика), где x — обозначает тот вид деятельности, который регулирует стандарт. Система GxP охватывает все этапы жизненного цикла ЛС — от фармацевтической разработки, исследований, изго-

товления, хранения до использования конечным потребителем. На современном уровне технического развития для каждого из этапов доступны цифровые системы для обеспечения соответствия требованиям стандарта GxP. Цифровая трансформация — это процесс полной замены традиционных, устаревших и ручных методов ведения бизнеса новейшими цифровыми вариантами¹.

На первом этапе жизненного цикла ЛС проводятся фармакологические исследования, которые направлены на поиск состава потенциального лекарственного препарата (ЛП), определение биологической активности на основе свойств его компонентов, и разработка технологии производства [1].

Доклинические исследования с использованием моделей *in vitro* и *in vivo* должны быть проведены, чтобы подготовить данные о токсичности и дозировке разработанного ЛП. Правила Надлежащей лабораторной практики регулируют их применение во всём мире. Их соблюдение необходимо для международного признания результатов исследований [2].

На этапе клинических исследований (КИ) создается протокол, а КИ проводятся после его утверждения. Исследование проводится в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики — международного этического и научного стандарта качества планирования, проведения и документирования КИ ЛС с участием людей².

Затем фармацевтическая компания передает результаты исследований в регуляторный орган для оценки возможности использования ЛП в медицинских целях. На этом этапе также проводится экспертиза воспроизводимости и качества предлагаемых образцов [3]. Разрешение медицинского применения позволяет фармацевтическим компаниям производить лекарства, которые могут быть использованы как в гражданском обороте, так и в медицинском применении [4]. Стандарт Надлежащей регуляторной практики также широко используется в международной практике [5].

Производственные проблемы включают не только предоставление потребителям действующего вещества, но и выбор необходимых для него вспомогательных веществ. Состав вспомогательных веществ часто определяет качество будущего ЛП и его побочные действия [6]. Система качества, известная как Надлежащая производственная практика, контролирует производство ЛП в фармацевтическом секторе [7]. Данный стандарт регулирует все этапы производства лекарств, начиная от закупки сырья, материалов и их контроля, и заканчивая проверкой качества конечного продукта [8].

Чтобы гарантировать надлежащее качество ЛП, стандарты хранения и перевозки, установленные

правилами Надлежащей практики хранения, должны быть выполнены как производителем, так и дистрибьютором [9].

Соответствующий стандарт Надлежащей дистрибьюторской практики также регулирует эффективную реализацию [10, 11].

Розничная продажа регулируется стандартом Надлежащей аптечной практики. Всемирная организация здравоохранения предложила внедрить эту систему стандартов, которую разработала Международная фармацевтическая федерация [12].

Основная цель создания ЛП и первый этап их обращения — медицинское применение. ЛС используются либо по назначению врачей в амбулаторных или стационарных (госпитальных) условиях, либо пациентами самостоятельно (ответственное самолечение безрецептурными ЛП). Фармакоэкономические преимущества ЛП могут быть оценены с помощью цифровых технологий [13].

Побочные эффекты (включая нежелательные реакции и поствакцинальные осложнения) или отсутствие заявленной эффективности ЛП могут сопровождать их основное (или основное) действие [14]. Таким образом, использование ЛП в медицинских целях контролируется с помощью правил Надлежащей практики фармаконадзора.

Для выполнения стандартов качества используются цифровые системы, предназначенные для каждого этапа жизненного цикла. Надлежащая автоматизированная производственная практика — это технический подкомитет Международного общества фармацевтической инженерии и набор инструкций для производителей и пользователей автоматизированных систем в фармацевтической промышленности.

Целью данной работы является изучение методов внедрения цифровых систем, чтобы удовлетворить требования стандартов GxP.

Материалы и методы

Для обеспечения соблюдения стандартов GxP были изучены проблемные аспекты цифровой трансформации фармацевтических предприятий. В результате полученных данных проведён научный синтез возможных вариантов объединения данных направлений. Предложен набор программного обеспечения для внедрения в будущем. Для проведения обзора литературы использовали материалы электронной базы данных Центральной научной медицинской библиотеки, научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU и ресурсы сети интернет за 2020–2022 гг. Ключевые слова, используемые для поиска статей: цифровая трансформация, система управления качеством, система управления продуктом жизненного цикла, планирование ресурсов для бизнеса, система управления информацией лаборатории, система управления производственной цепью, система управления поставками, система управления клиническим испытанием, система управления электронным испытательным мастер-файлом, система сбора электронных данных и др.

¹ Паспорт Стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 года и на плановый период до 2030 года. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/382/original/Стратегия_цифровой_трансформации_отрасли_Здравоохранение.pdf?1626341177 (дата обращения: 30.04.2022).

² Страны-члены ЕАЭС создадут единый рынок лекарств и медицинской техники. Российская газета. URL: <https://rg.ru/2015/05/19/lekartstva.html> (дата обращения: 05.04.2021).

Результаты и обсуждение

Обязательное следование стандартам GxP без комплексной цифровой трансформации способно за короткий срок собрать в организации сферы обращения ЛС большие объёмы бумажных документов и терабайты разрозненных файлов, на создание и попытки структурирования которых сотрудники потратят сотни часов рабочего времени. Безусловно, цифровая трансформация будет невозможна без предварительных работ по организации необходимой инфраструктуры. Необходимо обеспечение сотрудников компьютеризированными рабочими местами, объединёнными в единую сеть, общими сетевыми ресурсами для обмена данным и сообщениями, средствами коммуникации, информационной безопасности и другими компонентами, являющимися общими для любой современной организации. Данные инфраструктурные системы обеспечивают непрерывность доступа к данным, их сохранность и целостность [15].

Переход к требованиям стандартов GxP, внедрение цифровых систем для обеспечения соответствия имеют 5 основных направлений:

- 1) сотрудники должны знать свою работу, пройти обучение и следовать процедурам;
- 2) процедуры должны быть документированы, ясны и соблюдаться. Любые отклонения должны быть задокументированы и расследованы;
- 3) спецификации должны быть чётко задокументированы и соблюдаться. Должны использоваться стандартные методы тестирования, маркировки и упаковки;
- 4) процессы должны быть чётко определены и документированы. Процедуры контроля изменений должны быть надёжными и документированными.

Помещения и оборудование должны соответствовать нормативным требованиям; 5) Должен быть контроль за чистотой и предотвращением перекрёстного загрязнения.

Для обеспечения данных требований может быть применено множество цифровых решений различной направленности. Наиболее значимой группой являются цифровые системы управления качеством (англ. Quality Management System, QMS). Они помогают предприятиям оценивать и поддерживать качество продукции и услуг, а также организуют фармацевтическую систему качества. Спецификации качества определяются и реализуются с помощью QMS на основе требований заказчика в соответствии с отраслевыми правилами и стандартами. С помощью QMS специалисты по качеству могут проводить проверки, создавать документацию и сообщать о проблемах, таких как выявление отклонений или брака. Руководители используют это программное обеспечение для оптимизации качества продукции и контроля за выполнением корректирующих или предупреждающих действий. Компании-производители и поставщики могут использовать продукты QMS для аудита производственного процесса на протяжении всего процесса. Это позволяет им избе-

гать различных потенциальных опасностей и проблем и зарабатывать больше денег, увеличивая удовлетворённость клиентов.

Программное обеспечение для управления жизненным циклом продукта и ERP-системы часто сочетаются с инструментами QMS. Чтобы защитить сотрудников и окружающую среду, интеграция с программным обеспечением для охраны здоровья и безопасности окружающей среды (Environment, Health and Safety, EHS) также имеет решающее значение. Некоторые поставщики предлагают решения, объединяющие QMS и EHS в одну интегрированную систему.

Рассмотрим основные функциональные блоки, реализуемые в цифровых системах.

1. Документооборот. Управление документами, контроль версий документов, проверка и утверждение документов с использованием электронных подписей, шаблонов и связей между ними является одним из ключевых компонентов QMS. Этот функционал позволяет в значительной степени снизить объём бумажных документов и провести цифровую трансформацию бизнес-процессов. При этом должны соблюдаться требования к электронным подписям и записям, такие как возможность достоверно установить кто, когда и какие действия произвёл с данным документом.

Во многих случаях путь документа в QMS настраивается для обеспечения соблюдения требований стандарта GxP, регулирующего данный бизнес-процесс. При этом на QMS ложится функционал системы управления бизнес-процессами (англ. Business Process Management, BPM). Безусловно, программное обеспечение данной категории может использоваться самостоятельно и интегрироваться с QMS для обмена данными.

Системные алгоритмы BPM или QMS, которые имеют соответствующие функции, позволяют осуществлять планирование задач; поддержку организационной структуры и ролевых групп; возможность переназначения заданий, оперативного вмешательства в процессы и обработки исключительных ситуаций; наличие графических инструментов для разработки моделей бизнес-процессов; способность обслуживать многочисленные, продолжительные и распределённые процессы; понятный интерфейс настройки; возможность минимального участия ИТ-специалистов во время настройки.

2. Управление обучением. Функционал управления обучением также может быть интегрирован в единый комплекс в рамках работы QMS или вынесен в отдельный программный продукт — Систему управления обучением. Эта функция включает администрирование должностных функций, план обучения (учебные программы), отчёты о приверженности обучения, автоматические учебные задания, документы по самообучению и электронное досье обучения сотрудников.

Это позволяет автоматизировать допуск сотрудников до выполнения тех или иных операций в зависимости от пройденных инструктажей и прослушанных учебных курсов.

3. Электронные формы. Каждый из этапов жизненного цикла подразумевает внесение информации сотрудниками в определённые формы, регистрирующие результаты исследований, показатели качества продукции либо любые иные сведения, необходимые для учёта при соблюдении стандартов GxP. Цифровые системы позволяют автоматизировать управление протоколами, рабочими листами и электронными формами. При этом, в отличие от бумажных форм, однозначно фиксируется лицо и дата ввода информации, а также могут быть применены требования по полноте заполнения данных и формату-логического контроля к вносимым в форму сведениям.

4. Контроль изменений. Управление изменениями, отслеживание плана действий и проверка эффективности является одним из ключевых функциональных модулей QMS. Он позволяет планировать изменения на основе управления рисками, проводя всестороннюю оценку ожидаемых результатов и планирование необходимых действий для его достижения. При этом могут быть заданы критерии эффективности, которые будут применены для оценки изменений.

5. Управление отклонениями/несоответствиями. Отслеживание отклонений и несоответствий и анализ их первопричин осуществляется с помощью корректирующих и предупреждающих действий (англ. Corrective Action/Preventive Action, CAPA). При этом система позволяет назначить ответственного как за расследование, так и за каждое действие в плане CAPA, осуществлять контроль за их исполнением и результатами устранения первопричин. При этом может быть оценены как риски, наступившие в рамках данного отклонения, так и влияние корректирующих и предупреждающих действий на их снижение.

6. Управление CAPA включает в себя как контроль сроков, ответственных за их выполнение, так и контроль общей эффективности проведённых работ.

7. Оценка риска/воздействия на основе степени тяжести воздействия и вероятности. QMS позволяет организовать введение сведений о выявленных рисках в структурированном виде с привязкой к процессам, сотрудникам, в них участвующим, используемому оборудованию, материалам и документам, их регламентирующим.

8. Жалобы клиентов. Данный функционал включает в себя обработку жалоб, расследование, анализ первопричин и планы CAPA. Функционал QMS может брать данный функционал целиком на себя либо позволять интегрировать получение сообщений о жалобах из внешней Системы управления взаимоотношениями с клиентами.

9. Управление аудитом. Плановый аудит (внутренний/внешний), наблюдение и корректирующие действия могут быть автоматизированы в рамках работы QMS. Основные преимущества от использования цифровой системы заключаются в учёте всех проводимых аудитов, выявленных несоответствий,

корректирующих действий, сроков их проведения и ответственных за их выполнение.

10. Качество поставщика. Управление поставщиками позволяет автоматизировать аудиты, ведение оценочных карт, запросы на корректирующие действия поставщика. QMS позволяют как вести реестры поставщиков и связанных с ними товаров или услуг, так и планировать мероприятия по их аудиту. При этом в ряде случаев QMS позволяют исключить использование бумажных документов для оценки, а получать необходимые сведения в цифровом виде.

11. Техническое обслуживание и управление оборудованием. Управление записями об оборудовании и связанными с ними журналами и документами в большинстве случаев подразумевает интеграцию ERP и QMS. ERP-системы автоматизируют бухгалтерский учёт. Управление плановыми работами по техническому обслуживанию (профилактика, калибровка, валидация и т. д.) контролируются QMS. Управление другими видами работ по техническому обслуживанию, отслеживание назначений и неисправностей оборудования — в ряде случаев данный функционал может быть полностью перенесён в ERP-систему.

12. Подготовка к лабораторным испытаниям. Программное обеспечение под названием Laboratory Information Management System (LIMS) предназначено для управления документацией и потоками работы в лаборатории. Сбор, анализ, возврат и отчётность лабораторных данных оптимизированы. Это часто используется вместе с системами управления производственными процессами, которые включают в себя настройку протоколов, методов, сертификацию и планирование испытаний, включая контроль образцов. QMS могут интегрировать функции LIMS.

13. Электронное досье на серию. Управление электронными записями о сериях ЛП позволяет заменить ручной труд по формированию документации, сопровождающей производства. Отслеживание процесса на различных этапах производства в системе ведётся за счёт сбора всей необходимой информации в момент перемещения сырья, использования оборудования, получения данных с измерительных приборов и выполнения действий персоналом. Пакетные формы и управление рабочими листами для производственного процесса осуществляются в цифровом виде. Управление лабораторными испытаниями, связанными с производимой серией, может вестись как в QMS, так и в LIMS. Отслеживание связанного с производимой серией оборудования и связанных с ним неисправностей достигается за счёт наличия связей между данными. Управление несоответствиями и отклонениями становится частью производственного процесса, непрерывно осуществляется их оценка влияния на конкретную серию. Управление образцами (сырьё и готовая продукция) также автоматизируется за счёт их маркировки уникальными штрих-кодами. Таким образом, выпуск серии ЛП полностью сопровождается в цифровой форме.

14. Мастер-данные. Управление мастер-данными позволяет компаниям использовать централизованную информацию о продуктах для её повторного использования при создании документов и записей во всех информационных системах компании. Новейшие нормативные требования в этой области описаны в серии стандартов ISO/ГОСТ идентификация лекарственных средств.

15. Прослеживание логистических цепочек. Значительный шаг вперёд для обеспечения требований по хранению и розничной реализации фармацевтической продукции создало внедрение системы мониторинга движения ЛП. Интеграция данных из системы мониторинга движения ЛП с системой управления цепочкой поставки позволяет повысить уверенность в соблюдении регуляторных требований. Система управления цепочкой поставки позволяет осуществлять управление всем производственным потоком товара или услуги, начиная с исходных компонентов и заканчивая предоставлением готового продукта покупателю. Современные технологические решения для обеспечения соблюдения требований включают в себя мониторинг размещения продукции с помощью датчиков GPS/ГЛОНАСС, мониторинг температуры и влажности окружающей среды с автоматизированным логированием, RFID-метки для автоматизированной цепочки поставок с логированием их прохождения контрольных точек.

16. Клинические системы. Обеспечение соблюдения надлежащей клинической практики осуществляется с применением ряда программных продуктов для управления КИ. Система управления КИ направлена на формирование электронного мастер-файла исследования. Система может функционировать самостоятельно или интегрируется с системой сбора медицинских данных. Электронная форма отчёта о клиническом случае — это приложение, используемое для сбора, очистки, передачи и обработки данных в КИ.

17. Регуляторная информация. Программное обеспечение для управления регуляторной информацией позволяет в надлежащем виде управлять досье ЛП, включая нормативную информацию, оказывает помощь в подготовке документов в электронной форме для подачи в регуляторные органы. Пользователь может управлять представлением информации в утверждённых форматах с соблюдением требований стандартов к прослеживаемости данных.

18. Фармаконадзор. Системы для управления фармаконадзором и обеспечения соблюдения стандарта Надлежащей практики фармаконадзора позволяют управлять всем комплексом задач: многоязычный ввод данных о случаях, настраиваемые рабочие процессы, экспорт данных, привязка к MedDRA с возможностью автоматического кодирования, занесение в журнал всех действий, проверка для обеспечения соответствия требованиям E2B, формирование отчётов PSUR/PBRER/DSUR, календарь для управления сроками периодических отчё-

тов. Система также может осуществлять поддержку принятия решений за счёт обнаружения сигналов и управления ими с использованием качественных и количественных (статистических, машинного обучения, нейросетевых) методов.

Таким образом, различные компоненты цифровых систем применяются для обеспечения соблюдения требований стандартов GxP и позволяют провести комплексную цифровую трансформацию в сфере обращения ЛС.

Заключение

Внедрение цифровых систем для обеспечения соответствия требованиям стандартов GxP является комплексной задачей в рамках цифровой трансформации бизнес-процессов. Её реализация обеспечивается подбором оптимального набора функциональных блоков, которые необходимы в организации, и поиском программного продукта, объединяющего эти функциональные блоки. В ряде случаев при наличии эксплуатируемых цифровых систем возможно их объединение в единый комплекс с добавлением недостающих функциональных компонентов. Таким образом цифровая трансформация бизнес-процессов позволит заложить соблюдение стандартов GxP в логику работы, контролируруемую программными продуктами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Н. Б. Биофармация — путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1. С. 8–13.
2. Kalenikova E. I., Gorodetskaya E. A., Kulyak O. Y. et al. Preclinical study of the pharmacokinetics of a new intravenous dosage form of Ubiquinol // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 51 P. 949–953. DOI: 10.1007/s11094-018-1721-9
3. Лутцева А. И., Боковикова Т. Н., Яшкир В. А. и др. Методологические подходы к выбору методов установления подлинности лекарственных средств // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017. Т. 7, № 2. С. 71–76.
4. Раменская Г. В., Шохин И. Е. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43, № 9. С. 30–34.
5. Береговых В. В., Пятигорская Н. В., Беляев В. В. и др. Системный подход к регистрации лекарственных средств в России и за рубежом. М.; 2013.
6. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля: дис. ... д-ра фарм. наук. М.; 2006.
7. Пятигорская Н. В., Ногаева А. Т., Береговых В. В., Самылина И. А. GMP для производства лекарственных препаратов из растительного сырья // Фармация. 2010. № 4. С. 34–37.
8. Береговых В. В., Аладышева Ж. И., Самылина И. А. Валидация в производстве лекарственных средств // Фармация. 2008. № 3. С. 10–12.
9. Денисова М. Н., Мешковский А. П. Лекарственное обеспечение // Ремедиум. 2005. № 8. С. 43–46.
10. Спичак И. В., Лапшина Л. А., Бойко Е. В., Лапшин Д. Е. Оптимизация ассортиментной политики льготного лекарственного обеспечения в белгородской области Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018. № 3. С. 256–262.
11. Чупандина Е. Е. Обоснование организационного механизма регулирования деятельности фармацевтических предприятий оптовой торговли // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. № 1. С. 216.
12. Глембоцкая Г. Т., Воронков В. А. Влияние управленческих решений на результаты деятельности фармацевтических пред-

- приятый // Научная школа кафедры организации и экономики фармации / под ред. С. А. Кривошеева. М.; 2017. С. 23–79.
13. Спичак И. И., Жуковская Е. В., Башарова Е. В. и др. Использование фармакоэкономических методов для совершенствования медицинской помощи в детской онкогематологии в Челябинской области // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 2. С. 123–131.
 14. Романов Б. К., Лепакхин В. К., Журавлева Е. О. и др. Совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения // Безопасность и риск фармакотерапии. 2016. № 1. С. 10–20.
 15. Koshechkin K., Lebedev G., Tikhonova J. Regulatory information management systems, as a means for ensuring the pharmaceutical data continuity and risk management // *Smart Innovation, Systems and Technologies*. 2019. Vol. 142. P. 265–274. DOI: 10.1007/978-981-13-8311-3_23
 6. Titova A. V. Auxiliary substances used in the production of medicines. Standardization and control methods: Theses of D. Sci (Pharm.). Moscow; 2006.
 7. Pyatigorskaya N. V., Nogayeva A. T., Beregovykh V. V., Samylna I. A. GMP for drugs from raw plant material. *Pharmacy*. 2010;(4):34–37.
 8. Beregovykh V. V., Aladysheva Zh. I., Samylna I. A. Validation in the production of medicines. *Pharmacy*. 2008;(3):10–12.
 9. Denisova M. N., Meshkovsky A. P. Drug provision. *Remedium*. 2005;(8):43–46.
 10. Spichak I. V., Lapshina L. A., Boyko E. V., Lapshin D. E. Optimization of the assortment policy of preferential drug provision in the Belgorod region. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2018;(3):256–262.
 11. Chupandina E. E. Substantiation of the organizational mechanism for regulating the activities of pharmaceutical enterprises of wholesale trade. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2004;(1): 216.
 12. Glembotskaya G. T., Voronkov V. A. The influence of management decisions on the results of pharmaceutical enterprises. In: S. A. Kribosheev (ed.) *Scientific school of the Department of organization and economics of pharmacy*. Moscow; 2017:23–79. (In Russ.)
 13. Spichak I. I., Zhukovskaya E. V., Basharova E. V., et al. The use of pharmacoeconomical methods to improve medical care in pediatric hematology in the Chelyabinsk region. *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2012;2:123–131.
 14. Romanov B. K., Lepakhin V. K., Zhuravleva E. O. et al. Improving the principles of signal management for the safety of medicines for medical use. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2016;(1):10–20.
 15. Koshechkin K., Lebedev G., Tikhonova J. Regulatory information management systems, as a means for ensuring the pharmaceutical data continuity and risk management. *Smart Innovation, Systems and Technologies*. 2019;142:265–274. DOI: 10.1007/978-981-13-8311-3_23

REFERENCES

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 16.05.2024; одобрена после рецензирования 19.06.2024; принята к публикации 07.11.2024. The article was submitted 16.05.2024; approved after reviewing 19.06.2024; accepted for publication 07.11.2024.