

## РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕНТРОВ КОМПЕТЕНЦИЙ В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» РОСЗДРАВНАДЗОРА

Р. Р. Галеев<sup>1,2</sup>, Е. Г. Лилеева<sup>2</sup> ✉, Е. А. Рыжкова<sup>1</sup>, Е. В. Галеева<sup>1,2</sup>, Н. А. Лежнина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Государственный контроль за качеством лекарственных препаратов является одним из основополагающих элементов системы здравоохранения, направленным на обеспечение пациентов безопасными и эффективными лекарственными препаратами [1]. Устойчивое развитие данного направления неразрывно связано с совершенствованием испытательных лабораторий, осуществляющих данную функцию, и выражается в устойчивом увеличении компетенций лабораторий не только в области внедрения новых аналитических методов, но и в системном подходе к улучшению навыков и знаний персонала, непосредственно вовлеченного в процесс проведения лабораторных исследований. Общепринятый подход, отраженный в критериях аккредитации на соответствие ГОСТ ИСО 17025, предусматривает наличие в испытательной лаборатории плана как внешнего, так и внутреннего обучения, однако зачастую формальное отношение к данному вопросу не приносит желаемого практического результата, что побуждает лабораторию искать дополнительные пути развития. Одним из перспективных вариантов системного подхода к совершенствованию навыков персонала может стать формирование центров компетенций по определенному вектору знаний на базе испытательных центров. Примером такого подхода может стать Ярославский филиал ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора и базовая кафедра «инновационной фармации» Ярославского Государственного медицинского университета, успешно функционирующая на его базе.

**Ключевые слова:** лаборатория Росздравнадзора, базовая кафедра инновационной фармации, ВЖЭХ, Раман-спектроскопия, GLP

✉ **Вклад авторов:** Р. Р. Галеев — концепция статьи, планирование исследования; Е. Г. Лилеева — подбор и анализ литературы; Е. А. Рыжкова — обобщение информации, написание текста; Е. В. Галеева — сбор данных, анализ данных; Н. А. Лежнина — интерпретация данных, подготовка черновика рукописи.

**Для корреспонденции:** Елена Георгиевна Лилеева

ул. Попова, д. 24, г. Ярославль, 150010, Россия; ellieeva2006@yandex.ru

**Статья поступила:** 20.10.2022 **Статья принята к печати:** 25.11.2022 **Опубликована онлайн:** 29.12.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.065

## DEVELOPING THE SYSTEM OF STATE CONTROL OF DRUG QUALITY THROUGH FORMATION OF COMPETENCE CENTERS IN FEDERAL LABORATORIES OF THE INFORMATION CENTER FOR EXPERTISE, ACCOUNTING AND ANALYSIS OF CIRCULATION OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS OF THE FEDERAL SUPERVISORY AGENCY FOR HEALTHCARE OF RUSSIA

Galeev RR<sup>1,2</sup>, Lileeva EG<sup>2</sup> ✉, Ryzhkova EA<sup>1</sup>, Galeeva EV<sup>1,2</sup>, Lezhnina NA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Information Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Human Medicinal Products of the Federal Supervisory Agency for Healthcare, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

State control over the drug quality is a key component of the healthcare system aimed at provision of patients with safe and effective medicinal products [1]. Stable development of this direction was closely associated with update of testing laboratories, which performed the function, and was characterized as a stable growth of laboratory competencies in the field of not just implementation of new analytical methods, but also in the systemic approach to improvement of skills and knowledge of personnel directly involved in laboratory research. A common approach reflected in accreditation criteria for compliance with GOST ISO 17025 means that the testing laboratory has a plan for internal and external education. However, conventional attitude to this issue does not lead to the desired practical effect. Then the laboratory is urged to find additional ways of development. Formation of competence centers by a certain vector of knowledge on the basis of testing centers can be a perspective option of the systemic approach to updating skills of the personnel. The Yaroslavl branch of the Information Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Human Medicinal Products of the Federal Supervisory Agency for Healthcare and basic department of innovative pharmacy of the Yaroslavl State Medical University that successfully uses the basis can serve as examples of such an approach.

**Keywords:** laboratory of the Federal Supervisory Agency for Healthcare, basic department of innovative pharmacy, HPLC, Raman spectroscopy, GLP

**Author contribution:** Galeev RR — article concept, study planning; Lileeva EG — literature selection and analysis; Ryzhkova EA — data generalization, text writing; Galeeva EV — data collection, data analysis; Lezhnina NA — data interpretation, preparing a draft of the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena G. Lileeva

ul. Popova, 24, Yaroslavl, 150010, Russia; ellieeva2006@yandex.ru

**Received:** 20.10.2022 **Accepted:** 25.11.2022 **Published online:** 29.12.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.065

ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения наделено полномочиями в рамках исполнения государственного задания проводить испытания качества лекарственных

средств на соответствие требованиям фармакопейных статей, входящих в действующую редакцию национальной Фармакопеи и фармакопеи Евразийского экономического союза. До марта 2021 г. 12 оснащенных лабораторных комплексов, располагающихся в городах Москва, Красноярск, Ростов-на-Дону, Казань, Тамбов, Гудермес,



Рис. 1. Фото с торжественного открытия Ярославского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

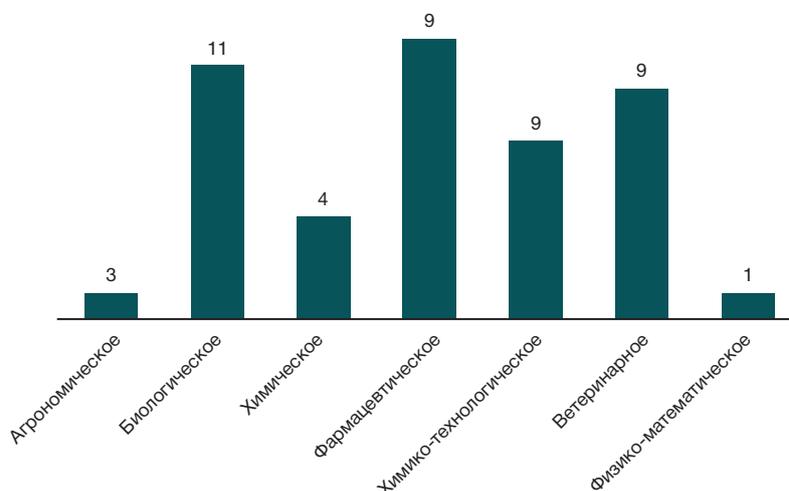


Рис. 2. Диаграмма распределения сотрудников лаборатории по образованию

Курск, Ставрополь, Симферополь, Хабаровск, Санкт-Петербург и Екатеринбург входили в состав бюджетного учреждения, однако в марте 2021 г. была открыта новая, тринадцатая, лаборатория в г. Ярославль (рис. 1).

Вновь открывшаяся лаборатория, являясь совместным инвестиционным проектом Росздравнадзора и Ярославской области, стала самой крупной в структуре учреждения. Общая площадь здания и прилегающих построек составила более 7000 кв. метров. Структура комплекса включает в себя аналитическую и микробиологическую лаборатории, лабораторию контроля качества иммунологических лекарственных препаратов, фармакологическую лабораторию и центр масс-спектрометрического анализа. Позднее в расположение Ярославского филиала была релоцирована из Казани группа Раман-спектроскопии и перспективных разработок, занимающаяся разработкой экспресс-методов анализа лекарственных средств и в том числе методов контроля медицинских газов. Общая штатная численность лаборатории составляет 77 человек и представлена в основном специалистами с фармацевтическим, химическим, биологическим и высшим ветеринарным образованиями (рис. 2). Средний возраст специалистов составляет 37 лет.

География сотрудников лаборатории представлена как молодыми специалистами из Ярославской области, так и иногородними специалистами.

Центр оснащен самым современным аналитическим оборудованием и инженерными системами, что позволяет не только решать актуальные задачи, но и с уверенностью смотреть в будущее.

#### 1. БАЗОВАЯ КАФЕДРА «ИННОВАЦИОННОЙ ФАРМАЦИИ»

Одновременно с запуском лаборатории между ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора и Ярославским государственным медицинским университетом было подписано соглашение, в рамках которого на базе филиала начала функционировать базовая кафедра «инновационной фармации». Важнейшими направлениями работы кафедры стали задачи профессионального ориентирования студентов и повышение квалификации как сотрудников лаборатории, так и специалистов, желающих получить новые знания через участие в профессиональных программах повышения квалификации. По состоянию на октябрь 2022 г. на базовой кафедре разработаны и утверждены две обучающие программы: «Идентификация фармацевтических субстанций и готовых

лекарственных средств с применением неразрушающих спектральных методов экспресс-анализа — Ближняя ИК и Раман-спектроскопия. Входной контроль на производстве» и «Высокоэффективная жидкостная хроматография: основы метода, техника выполнения измерений, практикум». Разработана и утверждена еще одна программа — «Организация и проведение доклинических исследований в соответствии с национальными и международными Правилами GLP». По утвержденным программам уже прошли первые теоретические и практические занятия, по результатам которых было принято решение о размещении теоретической части занятий на цифровой образовательной платформе ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

В рамках помощи в профессиональном ориентировании студентов осуществляется подготовка к защите дипломных работ студентами Ярославского государственного медицинского университета и проводятся регулярные экскурсии и производственная практика, в процессе которых студентов знакомят с деятельностью Росздравнадзора в области осуществления государственного контроля качества лекарственных средств.

Базовая кафедра «Инновационной фармации» стала прочным фундаментом для формирования центра компетенций на базе филиала, который дал тот необходимый импульс, направленный на системное развитие профессиональной репутации вновь запущенного лабораторного комплекса.

## 2. ЦЕНТР МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Масс-спектрометрия вследствие высокой стоимости оборудования, расходных материалов, реактивов, а также крайне высокими требованиями к компетентности персонала не получила широкого распространения в рамках рядовых процедур испытания качества лекарственных препаратов. В большинстве фармакопейных статей для определения родственных примесей используются такие ВЭЖХ-детекторы, как спектрофотометрический в УФ-Вид диапазоне, флуориметрический, рефрактометрический и в ряде случаев более редкие — испарительный детектор по светорассеянию, кондуктометрический и амперометрический. Однако в случае, когда требуется крайне высокая чувствительность и высокая

селективность метода детектирования равных масс-спектрометрии в сочетании с ВЭЖХ или ГХ системами найти сложно. Последнее было наглядно продемонстрировано в решении проблемы обнаружения генотоксичных примесей нитрозаминов в препаратах группы сартанов, ранитидина и метформина.

Центр оснащен различными типами масс-спектрометрических систем, такими как ВЭЖХ–МС/МС Q-ToF высокого разрешения, успешно позволяющей решать сложные задачи характеристики белковых молекул, включая измерение спектров интактных белков (рис. 3) и пептидное картирование, ультрочувствительной трёхкврупольной системой ВЭЖХ–МС/МС, задействованной в количественном анализе, ГХ–МС системой, предназначенной для определения пестицидов в лекарственном растительном сырье, масс-спектрометром с индуктивно-связанной плазмой, для определения элементных примесей в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах.

На текущий момент центр является единственным обособленным подразделением такого рода в испытательных лабораториях, проводящих контроль качества лекарственных средств. За период в полтора года центром разработано и валидировано более 25 методик, включая методики, вошедшие в общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Сотрудники центра имеют высокую квалификацию в данной области знаний и активно принимают участие в научно-практических конференциях, как Российских, так и международных.

## 3. ГРУППА РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАЗРАБОТОК

Основное направление деятельности группы — разработка новых методов контроля качества лекарственных средств, включая неразрушающие экспресс-методы и методы контроля медицинских газов. В рамках последних группа работает над применением спектроскопии комбинационного рассеяния света (Раман спектроскопия), которая позволяет проводить проверку подлинности жидких лекарственных средств, порошков и фармацевтических субстанций, а также для некоторых препаратов позволяет провести количественную оценку относительно оригинального образца.

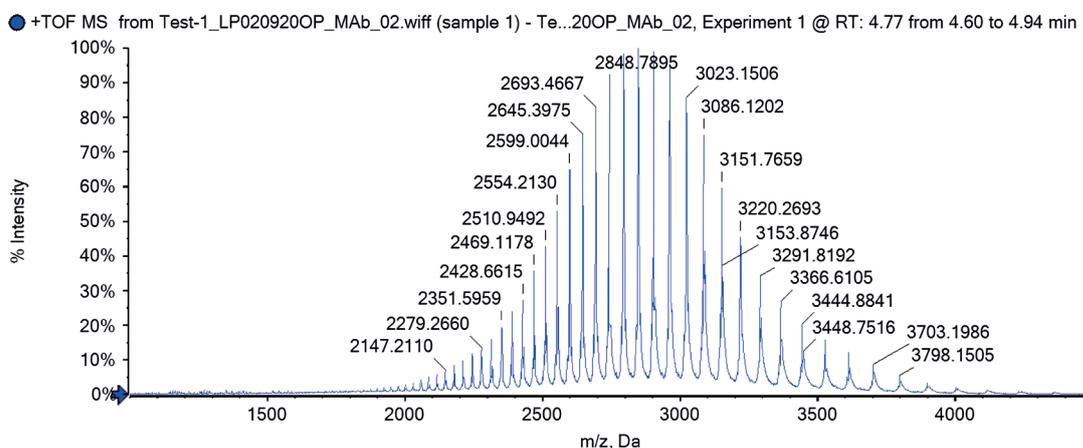


Рис. 3. Масс-спектр моноклонального антитела пертузумаб



Рис. 4. ПАК Мини-Рам 532, общий вид

В перечень научных интересов группы входят не только инструментальное оформление метода, но и разработка новых математических алгоритмов обработки и анализа спектральных данных, а также программного обеспечения, способного эффективно работать с новыми алгоритмами [2,3]. Способы создания эталонных спектральных моделей, применяемые ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, являются уникальной разработкой и запатентованы в Российской Федерации.

Программное обеспечение, созданное специалистами группы, основано на применении облачных технологий, позволяющих объединять несколько лабораторий в одну сеть.

Результатом многолетней работы группы в данном направлении стал программно-аппаратный комплекс Мини-Рам 532 (рис. 4), активно применяемый Росздравнадзором в передвижных лабораториях для целей контроля качества лекарственных препаратов [4–6].

Другим направлением деятельности группы является разработка методов анализа медицинских газов, в частности кислорода медицинского. Была разработана методика контроля качества кислорода медицинского методом газовой хроматографии с применением портативного газохроматографического комплекса «ПИА» (рис 5). Комплекс был разработан совместно с российской компанией, базирующейся в Самарском национально-исследовательском университете им. С. П. Королева. Методика метрологически аттестована в УНИИМ.

Разработанный метод позволяет за несколько минут провести анализ кислорода практически по всем основным показателям (оценить содержание кислорода, проверить наличие примесей угарного и углекислого газов). Метод был внесен в Фармакопею РФ в 2020 году, что позволило сократить время анализа одной серии кислорода с одного дня до максимум одного часа, включая все подготовительные работы, связанные с отбором пробы, что особенно важно в период пандемий, когда потребление и производство кислорода увеличивается в несколько сотен раз. Более того, методику возможно применять в передвижной лаборатории благодаря компактности оборудования, что решает проблему транспортировки опасных грузов, к которым относятся баллоны с кислородом, до лаборатории и их хранения. Все филиалы ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора оснащены данным оборудованием, а специалисты прошли необходимое обучение.



Рис. 5. Газохроматографический комплекс ПИА, общий вид

#### 4. УЧАСТИЕ В МЕЖДУНАРОДНЫХ ЭКСПЕРТНЫХ КОМИТЕТАХ

Международная деятельность является неотъемлемой частью формирования высокого уровня компетентности в вопросах контроля качества лекарственных средств вследствие гармонизации принципов и подходов на уровне национальных и наднациональных фармакопейных комитетов.

Специалисты испытательной лаборатории Ярославского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора являются активными участниками экспертных рабочих групп в Европейской (EDQM) — группы 10A, 9, 9G и Американской фармакопее, а также представляют интересы Российской Федерации в международном совете по гармонизации ICH.

В течение продолжительного сотрудничества с Европейским директором по качеству лекарственных средств были проведены разработки, валидации и верификации нескольких аналитических методик, вошедших в действующую редакцию фармакопей Европейского союза.

#### 5. АТТЕСТАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ БАНКОВ ПРОДУЦЕНТОВ

Ярославский филиал стал третьим филиалом в составе ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, в структуре которого есть лаборатория контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Данное подразделение предназначено для осуществления испытаний качества таких лекарственных препаратов как вакцины, сыворотки, токсины, анатоксины, моноклональные антитела и др. Однако в связи с актуальными вызовами времени специалисты оперативно освоили новое для себя направление — комплексную аттестацию клеточных банков продуцентов.

Определение требований к системе оценки качества клеточных культур в рамках процесса производства иммунобиологических лекарственных препаратов определяется необходимостью обеспечения безопасности субстратов [7]. Методы испытания клеточных культур определены в ГФ РФ XIV (ОФС.1.7.2.0011.15 Требования к клеточным культурам-субстратам производства иммунобиологических лекарственных препаратов,

ОФС.1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов) и Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Большинство необходимых методов уже было представлено в лаборатории, однако ряд специфических методик к началу функционирования лаборатории отсутствовал, что требовало оперативного их внедрения. Такими методами стали генетическое секвенирование и кариотипирование.

На текущий момент возможности лаборатории позволяют проводить аттестацию как главного, так и рабочих клеточных банков, что до последнего времени было возможно провести только в зарубежных лабораториях.

Сотрудниками лаборатории разрабатываются новые подходы и методы, которые впоследствии лягут в основу диссертаций, планируемых к защите на базовой кафедре инновационной фармации.

## 6. НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Базовая кафедра «инновационной» фармации стала тем необходимым элементом структуры лабораторного комплекса, который позволил скорректировать векторы развития как самой лаборатории, так и самих специалистов через участие в научных разработках и реализации возможности защиты кандидатских и докторских диссертаций.

На данный момент на кафедре активно ведутся научные разработки в области биоаналитических исследований, связанные с разработкой новых методов количественного анализа лекарственных препаратов в крови пациентов с применением поверхностно-усиленной спектроскопии

комбинационного рассеяния света, а также в области фармацевтической химии — разработка экспресс-методов скрининга качества лекарственных препаратов и медицинских газов. Утверждены 4 темы диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук.

Достижения в области новых разработок активно публикуются как в Российских, так и зарубежных научных журналах.

## 7. ВЫВОД

Таким образом создание центров компетенций по ряду направлений, связанных с контролем качества лекарственных средств, позволяют перейти от простой модели формального воспроизведения методик, содержащихся в фармакопейных статьях к более сложной, включающей в себя комплекс мероприятий, направленных на создание высокой профессиональной репутации лаборатории. Последнее подтверждается в значительной степени возросшим объемом консультационно-информационных услуг, оказываемых филиалом в области разработки и валидации новых методов — 5074 часа в 2022 году в сравнении с 1086 часов в 2021 году.

Важнейшим элементом выбранной стратегии развития филиала как центра компетенций является базовая кафедра инновационной фармации, ставшая своеобразным мостом от академической среды к практическому применению знаний, накапливаемых в ходе решения научно-исследовательских задач с одной стороны и помощью в профессиональном ориентировании студентов с другой.

Дальнейшие планы развития лаборатории включают в себя внедрение еще большего числа уникальных направлений, связанных с испытанием качества лекарственных средств, аттестацию стандартных образцов и работу с радиофармацевтическими препаратами.

## Литература

1. Галеев Р. Р. «Современный подход к организации контроля качества лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации». Вестник Росздравнадзора. 2017; 2:41–43.
2. Galeev R, Ma B, Saveliev A, Arislanov I. Quantitative analysis of injectable drug products using non-invasive wideband Raman Technology. American Pharmaceutical review. 2015; 18:6.
3. Roman R. Galeev, Dmitry A. Semanov, Ekaterina V. Galeeva, Tatyana S. Falaleeva, Ilshat R. Aryslanov, Anatoly A. Saveliev, Rustam R. Davletshin. Peak window correlation method for drug screening using Raman spectroscopy. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2019;163: 9–16
4. Крашенинина М. П., Медведевских М. Ю., Ильина Е. В., Галеев Р. Р. Применение спектрометрии комбинационного рассеяния света с целью контроля качества лекарственных средств, находящихся в инъекционной форме. Сб. тезисов докладов III международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург, 11–14 сентября 2018; 93–96 с.
5. Крашенинина М. П., Медведевских М. Ю., Галеева Е. В., Галеев Р. Р. Применение спектрометрии комбинационного рассеяния света с целью контроля качества лекарственных средств, находящихся в инъекционной форме. Стандартные образцы. 2019; 15(1):39–53. DOI 10.20915/2077-1177-2019-15-1-39-53
6. Roman R. Galeev, Anatoly A. Saveliev, Ekaterina V. Galeeva, Tatyana S. Falaleeva, Ilshat R. Aryslanov, Dmitry A. Semanov, Rustam R. Davletshin. Application of the normalized relative error distribution analysis for nondestructive quality control of drugs by Raman spectroscopy. Journal of Raman Spectroscopy. 2019; 1–10 с.
7. Н. В. Шалунова, В. А. Меркулов, А. В. Комратов, Е. М. Петручук, И. С. Семенова, А. Р. Волгин, Г. А. Трусов. Требования к клеточным культурам, используемым для производства и контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 1:28–32

## References

1. Galeev RR. «Sovremennyy podkhod k organizatsii kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv, nakhodyashchikhsya v obrashchenii na territorii Rossiyskoy federatsii». Vestnik Roszdravnadzora. 2017; 2:41–43. Russian.
2. Galeev R, Ma B, Saveliev A, Arislanov I. Quantitative analysis of injectable drug products using non-invasive wideband Raman Technology. American Pharmaceutical review. 2015; 18:6.

3. Galeev RR, Semanov DA, Galeeva EV, Falaleeva TS, Ayslanov IR, Saveliev AA, Davletshin RR. Peak window correlation method for drug screening using Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019;163: 9–16.
4. Krasheninina MP, Medvedevskikh MYu, Il'ina YeV, Galeev RR. Primneniye spektrometrii kombinatsionnogo rasseyaniya sveta s tsel'yu kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv, nakhodyashchikhsya v in'yektsionnoy forme. *Sb. tezisov dokladov III mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Standartnyye obraztsy v izmereniyakh i tekhnologiyakh»*. Yekaterinburg, 11–14 sentyabrya 2018; 93–96 s. Russian.
5. Krasheninina MP, Medvedevskikh MYu, Galeeva YeV, Galeev RR. Primneniye spektrometrii kombinatsionnogo rasseyaniya sveta s tsel'yu kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv, nakhodyashchikhsya v in'yektsionnoy forme. *Standartnyye obraztsy*. 2019; 15(1):39–53. DOI 10.20915/2077-1177-2019-15-1-39-53. Russian.
6. Galeev RR, Saveliev AA, Galeeva EV, Falaleeva TS, Ayslanov IR, Semanov DA, Davletshin RR. Application of the normalized relative error distribution analysis for nondestructive quality control of drugs by Raman spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2019; 1–10 c. Russian.
7. Shalunova NV, Merkulov VA, Komratov AV, Petruchuk YeM, Semenova IS, Volgin AR, Trusov GA. Trebovaniya k kletochnym kul'turam, ispol'zuyemym dlya proizvodstva i kontrolya kachestva immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2013; 1:28–32. Russian.