



Е.Л. Ковалева¹ 
Ю.А. Золотов² 
Д.В. Сомов³ 

Обеспечение качества лекарственных средств: основные научные подходы и методы контроля

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, 119991, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Важнейшей составляющей государственной политики в сфере здравоохранения является обеспечение гарантированности качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в Российской Федерации. Своими взглядами на содержание контроля качества лекарственных средств, взаимосвязь с различными отраслями науки, в частности аналитической химией, особенностями и проблемами материального и инструментального обеспечения поделились доктор фармацевтических наук, заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Е.Л. Ковалева; академик РАН, профессор, доктор химических наук Ю.А. Золотов; кандидат фармацевтических наук, врио генерального директора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора Д.В. Сомов.

Ключевые слова: контроль качества; лекарственные средства; аналитическая лаборатория; аналитическое оборудование; стандартные образцы; фармакопейные методы; методы анализа

Для цитирования: Ковалева Е.Л., Золотов Ю.А., Сомов Д.В. Обеспечение качества лекарственных средств: основные научные подходы и методы контроля. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):368–375. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-368-375>

Elena L. Kovaleva¹ 
 Yuri A. Zolotov² 
 Dmitry V. Somov³ 

Quality Assurance of Medicines: Main Scientific Approaches and Control Methods

¹ *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

² *Lomonosov Moscow State University,
1/3 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation*

³ *Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis
of the Circulation of Medicinal Products,
4/1 Slavyanskay Sq., Moscow 109012, Russian Federation*

ABSTRACT

The most important component of national health policy is the assurance of quality, efficacy, and safety of medicines entering the pharmaceutical market in the Russian Federation. In this interview, we have discussed the quality control of medicines; its interconnections with various branches of science, in particular, with analytical chemistry; and the matters of material and equipment supply with Elena L. Kovaleva (Doctor of Pharmaceutical Sciences, Deputy Director of the Centre for Medicinal Products Evaluation and Control of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation), Yuri A. Zolotov (Academician of the Russian Academy of Sciences, Full Professor, Doctor of Chemical Sciences), and Dmitry V. Somov (Candidate of Pharmaceutical Sciences, Acting Director General of the Information and Methodological Center for Expertise, Accounting, and Analysis of the Circulation of Medicinal Products of the Federal Service for Surveillance in Healthcare).

Key words: quality control; medicines; analytical laboratory; analytical equipment; reference standards; compendial methods; methods of analysis

For citation: Kovaleva E.L., Zolotov Yu.A., Somov D.V. Quality assurance of medicines: main scientific approaches and control methods. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):368–375. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-368-375>



Елена КОВАЛЕВА: «Контроль качества лекарственных средств следует рассматривать как важнейшую составляющую государственной политики в сфере здравоохранения»

– Елена Леонардовна, лекарства были первым в мире товаром, качество которого стало контролироваться на государственном уровне почти два с половиной века назад, и все это время научные подходы и методики контроля непрерывно совершенствовались. Какие из форм контроля качества лекарственных средств как части системы регулирования фармацевтического рынка, на ваш взгляд, являются сегодня наиболее значимыми?

Действительно, в России начало регулирования фармацевтического рынка с позиции качества продукции было положено изданием Аптекарского устава в 1789 г. Но и сегодня важнейшей составляющей государственной политики в сфере здравоохранения является обеспечение гарантированности качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в Российской Федерации.

Базовыми элементами системы обеспечения качества фармацевтической продукции являются: надлежащие GxP практики (разработка, исследование, производство, дистрибуция, продажа, хранение лекарственных препаратов и др.), инспекторат по соблюдению надлежащих практик, регистрация препаратов перед выводом на рынок, пострегистрационный контроль (система контрольных лабораторий, независимых от производства), стандартизация в области качества лекарственных средств. Каждый из элементов системы обеспечения качества одинаково значим.

На этапе регистрации лекарственных препаратов осуществляется оценка адекватности параметров качества и пределов нормирования, воспроизводимость методик испытаний, предлагаемых производителем, и соответствие образцов лекарственного препарата заявляемым требованиям.

Стандарт качества лекарственного средства определяется совокупностью параметров качества, методов/методик испытаний, критериев приемлемости. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) содержит общедоступные стандарты качества лекарственных средств и предлагает унифицированные аналитические методики, стандартизованные показатели качества для различных лекарственных форм и групп лекарственных средств и унифицированные методики.

До 2001 г. одноименные лекарственные препараты отечественных производителей выпускали по единой технологии, с одинаковым внешним видом, в идентичной упаковке в соответствии с фармакопейной статьей, которая утверждалась помимо ГФ РФ. С введением в действие ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» каждый производитель получил возможность выпускать лекарственные препараты по собственной технологии и собственной спецификации. В 2010 г. в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» было включено определение понятия «качество лекарственного средства» как соответствие фармакопейной статье или, при ее отсутствии, нормативной документации. Практическое применение в контроле качества такого подхода стало возможным только после включения в ГФ РФ XIII изд. (2018 г.) фармакопейных статей на лекарственные препараты.

– Всегда ли возможен контроль качества лекарственного средства на соответствие фармакопейной статье?

Для фармацевтических субстанций, как правило, да, возможен, но могут быть различия в профиле примесей, а для лекарственного препарата – не всегда, в том числе из-за невоспроизводимости методик в препаратах с разным составом вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества в лекарственном препарате могут значительно отличаться у разных производителей и, возможно, оказывать мешающее влияние или вызывать образование примесей, которые не определяются фармакопейной методикой. Есть и другие причины невоспроизводимости, связанные с используемым в анализе оборудованием или материалами. Невоспроизводимость фармакопейных хроматографических методик может быть также связана с используемыми колонками, так как хроматограммы, полученные на колонках разных производителей с одинаковым носителем могут существенно различаться. В ведущих зарубежных фармакопеях информация о хроматографических колонках, на которых разработана методика анализа, включена в фармакопею, а в ГФ РФ эти данные не приводятся.

– Во всех развитых странах государственная фармакопея как основной нормативный документ, сборник стандартов и положений, определяющий показатели качества лекарственных препаратов, периодически пересматривается. Только что вышло в свет новое издание (XV) Государственной фармакопеи Российской Федерации. Существует ли связь между контролем качества и развитием системы фармакопейных стандартов?

Государственная фармакопея устанавливает тот минимальный уровень требований к качеству лекарственных средств, который гарантируется государством.

Качество лекарственных средств напрямую зависит от развития системы стандартизации. Эта система на современном этапе характеризуется целым рядом отличительных особенностей:

- динамичность развития стандартов качества;
- гармонизация подходов к оценке качества лекарственных средств в международном масштабе;
- применение сложных инструментальных методов анализа, которые приходят на смену полуколичественным и/или неспецифическим методам, что открывает

перед специалистами новые аспекты оценки качества и безопасности лекарственных препаратов;

- исключение или замена биологических испытаний на животных;
- включение в фармакопейные статьи на лекарственные средства альтернативных методик анализа;
- расширение сферы действия фармакопейных стандартов с учетом различных вариантов способа синтеза и технологии получения лекарственного средства и состава вспомогательных веществ.

Фармакопейные стандарты должны, с одной стороны, обладать стабильностью требований в течение определенного периода (это касается в первую очередь основополагающих стандартов и общетехнических требований), а с другой стороны, не должны тормозить внедрение достижений науки и техники в фармацевтический анализ.

Критерий простоты выполнения анализа, долгое время являвшийся одной из характеристик фармакопейного анализа, теряет свое первоначальное значение (если речь не идет о лекарственных препаратах аптечного изготовления). Современные методы контроля лекарственных средств нередко требуют сложного и дорогостоящего оборудования. Так, переход от определения тяжелых металлов неспецифическим количественным методом к количественному анализу элементных примесей стал возможным только при использовании метода масс-спектрометрии, атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Международные требования определяют необходимость специфических методов идентификации. ИК-спектроскопия уже используется для установления подлинности не только индивидуальных лекарственных веществ, но и лекарственных препаратов. Однако развитие производственных отделов аптек остро ставит вопрос о включении в идентификацию фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ методов, не требующих сложного оборудования, которые могут быть использованы в аптеке, не требующих сложного оборудования: тонко-

слойной хроматографии, качественных реакций, определения температуры плавления и др.

Неспецифические методы количественного определения (титриметрия, спектрофотометрия) заменяются хроматографическими методами: высокоэффективной жидкостной, газовой хроматографией и др. Без внедрения этих методов было бы невозможно контролировать остаточные количества органических растворителей, генотоксичные примеси в лекарственных средствах.

Помимо введения в фармацевтический анализ современных инструментальных высокочувствительных специфических методов анализа, повысились требования к обеспечению воспроизводимости, достоверности получаемых результатов. Такая гарантия обеспечивается валидацией и верификацией аналитических методик.

– Елена Леонардовна, задача учитывать требования Европейской фармакопеи при разработке российских стандартов с была озвучена еще лет 10–15 назад. Удалось ли нам ее выполнить?

Задача разработки фармакопейных стандартов, гармонизированных с Европейской фармакопеей (Ph.Eur.), была сформулирована в Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 г. (приказ Минпромторга от 23.10.2009 № 965). Поэтому все последующие издания ГФ РФ в значительной степени включали требования и подходы, соответствующие Ph.Eur. Однако создание гармонизированных с Ph.Eur. частных фармакопейных статей на препараты не всегда возможно, поскольку Ph.Eur. относительно недавно вводит стандарты качества на препараты, во-первых, а во-вторых, на фармацевтический рынок РФ сегодня приходят фармацевтические производители со всего мира, их продукция имеет особенности технологии, состава и т.д., поэтому создание унифицированного стандарта становится все более проблематичным. И здесь, возможно, следует принять концепцию «гибкого подхода», когда фармакопейная статья учитывает возможности разного способа синтеза, технологии получения, разного состава вспомогательных веществ в препарате.



Фото: Николай Мохначев, «Научная Россия»

Юрий ЗОЛОТОВ: «Совершенствование методологии контроля качества лекарственных средств должно опираться на достижения аналитической химии»

– Юрий Александрович, какие аналитические методы в настоящее время активнее всего развиваются и какие из них наиболее перспективны для использования при контроле качества лекарственных средств?

Арсенал методов и средств химического анализа постоянно пополняется, источники такого пополнения исключительно многообразны. Стимулами этого впечатляющего движения являются, с одной стороны, увеличение потребностей, усложнение аналитических задач, которые нужно решать в самых разных областях промышленного производства, охраны окружающей среды, медицины и т.д., а с другой стороны, непрерывно возрастающие возможности: достижения физики, информатики, биохимии, техники, в принципе пригодные для использования в целях анализа. Профессиональные аналитики отыскивают подобные достижения и воплощают их в новые методы анализа, создают соответствующие приемы и инструментарий. Важно подчеркнуть, что аналитики теперь – это и химики, и физики, и биохимики, и приборостроители.

Мы наблюдали за последние годы быстрое развитие и практическое применение, например, инфракрасной спектроскопии в ближней ИК-области, оказавшейся замечательным методом определения макросостава веществ и материалов, часто без всякой пробоподготовки. То же можно сказать о спектрометрии ионных подвижностей, в ряде случаев очень оперативно решающей проблемы определения токсичных веществ, причем для этого используются переносные приборы. С помощью хемометрики, быстро завоевывающей позиции в современной аналитической химии, стало возможным обрабатывать большие массивы аналитических данных и находить решения в случаях, ранее казавшихся неразрешимыми. Оригинальные

математические приемы значительно расширяют возможности молекулярной масс-спектрометрии и хроматомасс-спектрометрии, особенно при анализе многокомпонентных смесей.

Многие новые или относительно новые методы анализа помогают решать задачи определения состава лекарственных средств и фармацевтических субстанций. Можно обратить внимание на более широкое использование методологии двухступенчатого анализа, со скринингом проб на первой стадии, когда используются упрощенные приемы. На кафедре аналитической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова предложен, например, способ определения общего содержания галогенидов и серы в лекарственных препаратах; сложную и дорогую технику в этом случае необходимо задействовать лишь в том случае, когда это содержание существенно.

– Как вы оцениваете значение новых аналитических методов и методических подходов в области контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств?

Разумеется, специалисты по контролю качества лекарственных средств должны отслеживать появление новых способов и средств анализа, адаптируя их возможности к своим потребностям. После разработки метода анализа необходимо, конечно, провести его валидацию и утверждение; это достаточно длительная процедура.

Контроль эффективности лекарственных средств – не моя сфера, а вот несколько слов о контроле безопасности следует сказать. Для обнаружения и количественного определения остатков хлор- и фосфорсодержащих пестицидов в лекарственных средствах и лекарственном растительном сырье существует в настоящее время значительный набор

методов – хроматографических, иммунохимических и других. Конечно, наибольший потенциал в этой области у хроматомасс-спектрометрии.

– Как обстоит дело в нашей стране с аналитическим оборудованием (в том числе российского производства), и какое оборудование наиболее важно с точки зрения обеспечения фармацевтической отрасли?

Несколько десятилетий назад оснащение фармацевтических лабораторий значительно отставало от оснащения аналитических лабораторий, например в металлургии или нефтехимии, не говоря уже о лабораториях спецназначения. В фармацевтическом анализе использовали титрование, рН-метрию, фотометрические методы, тонкослойную хроматографию – и, пожалуй, всё. Сейчас положение сильно изменилось, широко применяются инструментальные методы: высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, современные спектроскопические методы, включая атомно-абсорбционную спектрометрию, методы с индуктивно-связанной плазмой, спектрометрию ЯМР и другие, что требует соответствующего оснащения. Однако высокий уровень аппаратного оснащения почти всегда означает наличие импортных приборов. Иногда, имея средства, приобретали зарубежные приборы даже при наличии на рынке отечественных, как это бывало с газовыми хроматографами, атомно-абсорбционными спектрометрами и даже с рН-метрами.

Для анализа и контроля лекарственных средств весьма важны жидкостные хроматографы, которые есть как зарубежного, так и отечественного производства [1]. Виднейшим хроматографистом Я.И. Яшиным, недавно ушедшим из жизни, разработан отличный амперометрический детектор. Сейчас аналитики-хроматографисты предпринимают усилия, чтобы стимулировать разработку новых приборов и расходных материалов для них, а также расширение

производства; в течение 2023 года проведено несколько совещаний по этому вопросу на межведомственном уровне.

Однако радикальным решением была бы разработка и реализация государственной программы аналитического приборостроения; фармацевтическая отрасль могла бы быть в числе требовательных заказчиков такой программы.

– А какие еще меры поддержки со стороны государства сейчас особо актуальны для исследователей, работающих в области контроля качества лекарственных средств?

Я бы сказал о необходимости государственной поддержки подготовки высококвалифицированных кадров. Мне всегда казалось, что отраслевые вузы, нацеленные на те отрасли, где химический анализ и контроль играют важную роль, должны готовить отраслевых аналитиков: фармакологов-аналитиков, металлургов-аналитиков, агрономов-аналитиков и т.д. Хотя кафедры аналитической химии в фармацевтических вузах есть, боюсь, что они в значительной степени ограничиваются общим курсом аналитической химии, между тем необходима, на мой взгляд, специализация, т.е. кафедры должны быть выпускающими.

И, наконец, специалисты, занимающиеся аналитическим контролем в фармацевтической отрасли или, тем более, отвечающие за научно-методическую сторону такого контроля, должны расширять профессиональные связи, развивать контакты с такими ассоциациями, как Научный совет РАН по аналитической химии, Всероссийское масс-спектрометрическое общество, «Аналитика», «Экоаналитика», участвовать в профильных конференциях аналитиков. Такие контакты будут способствовать внедрению новейших достижений фундаментальной и прикладной аналитической химии в фармацевтическую химию и сферу контроля качества лекарственных средств.



Дмитрий СОМОВ: «Наша задача — гарантировать защиту граждан от некачественных или фальсифицированных лекарств»

– Дмитрий Владимирович, расскажите о роли вашей организации в системе контроля качества лекарственных средств. Чем конкретно занимается ваш центр?

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора) — это подведомственная Росздравнадзору организация, включающая в себя сеть лабораторных центров, осуществляющих контроль качества лекарственных препаратов перед их вводом в обращение или уже находящихся в обращении на рынке Российской Федерации. Центры расположены во всех федеральных округах, что позволяет проводить испытания в непосредственной близости к производителю или местам отбора лекарственных средств. Мы проводим испытания в рамках государственного контроля, что гарантирует защиту наших граждан от некачественных или фальсифицированных лекарств, а также оказываем помощь отечественным производителям лекарств в постановке сложных высокотехнологичных методов испытаний или исследований лекарственных препаратов.

Лабораторные комплексы ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора работают на единой методологической основе и по единым стандартам. Разработана, внедрена и поддерживается в рабочем состоянии система менеджмента качества на соответствие стандарту ISO/ICE 17025 «Общие требования к компетентности испытательных лабораторий». Каждый из комплексов соответствует критериям аккредитации, имеет технические возможности и квалифицированный персонал, что подтверждается аттестатами аккредитации, выданными Федеральной службой по аккредитации.

– Акцент данного выпуска журнала сделан на развитии в сфере контроля качества аналитических инструментальных методов нового поколения: ЯМР, масс-спектрометрии, атомно-абсорбционного метода анализа и других. Какие из этих методов используются специалистами ваших лабораторий?

Современные лекарственные препараты становятся все более технологичными, и для подтверждения их качества требуются все более сложные методы анализа. Нам необходимо идти в ногу со временем. Для этого мы постоянно совершенствуем и расширяем парк используемого аналитического оборудования. На базе нашего Ярославского филиала создан и активно функционирует центр масс-спектрометрического анализа, оснащенный несколькими современными моделями. Так, тандемный квадрупольно-времяпролетный масс-спектрометр применяется для испытаний биофармацевтических препаратов по таким показателям, как подлинность (подтверждение структуры больших и малых молекул), пептидное картирование, гликановый профиль, определение генотоксичных примесей. Использование газового хромато-масс-спектрометра является традиционным методом определения индивидуальных пестицидов или их групп, в том числе и в лекарственном растительном сырье. Применение масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой позволяет проводить точный элементный анализ в различных лекарственных препаратах.

– Ощущает ли ваша организация санкционное давление в области контроля качества лекарственных средств, и если да, то в чем оно проявляется? Насколько велика потребность в импортозамещении оборудования и расходных материалов для лабораторных исследований?

Санкционное давление в нынешних условиях ощущают все участники рынка лекарственных

средств, но практика показывает, что процесс перестройки и замещения привычных моделей функционирования происходит очень быстро. Болезненно воспринимались трудности с поставкой иностранных фармакопейных стандартных образцов, но за прошедшее время были решены проблемы с логистикой, а самое главное, активно начался и сейчас успешно продолжается процесс их замещения национальными стандартами, что лично мне кажется очень позитивным признаком. Появились новые производители оборудования, в том числе отечественные, которые стали предлагать решения в отраслях, ранее полностью «закрытых» западными

производителями. Понятно, что о полном импортозамещении речь пока не идет, но позитивные сдвиги уже видны. Наиболее остро сейчас стоит вопрос технического обслуживания того оборудования, которое было поставлено компаниями, покинувшими Россию, но и эту проблему нам пока удается решать. Безусловно, будущее всей отечественной фармацевтической промышленности напрямую связано с тем, насколько успешно и быстро отечественным производителям удастся реализовать импортозамещающие программы – и в этом наши интересы полностью совпадают с интересами всех производителей лекарственных средств в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цизин ГИ, Золотов ЮА. Какие аналитические приборы производят в России? *Журнал аналитической химии*. 2021;76(4)369–79.

Tsizin GI, Zolotov YuA. What analytical instruments are produced in Russia? *Journal of Analytical Chemistry*. 2021;76(4)369–79 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0044450221040137>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
kovaleva@expmed.ru

Золотов Юрий Александрович, академик РАН,
 д-р хим. наук, профессор
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-7767>
zolotov.32@mail.ru

Сомов Дмитрий Владимирович, канд. фарм. наук
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9667-1014>
iro@fgu.ru

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
kovaleva@expmed.ru

Yury A. Zolotov, Academician of the Russian Academy
 of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-7767>
zolotov.32@mail.ru

Dmitry V. Somov, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9667-1014>
iro@fgu.ru