Лекция 8

Современные европейские подходы к обеспечению качества фармацевтической продукции. Концепции комплексного и всеобщего управления качеством (Total Quality Management). Технологические этапы производства мазей. Требования к мазевым основам, их классификация, характеристики и спецификации. Разработка временной аналитической нормативной документации.

К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цели и задачи исследования

Цели:

• Систематизация европейских регуляторных подходов (EMA, Ph. Eur.) и принципов Total Quality Management (TQM) в обеспечении сквозного качества мягких лекарственных форм.

• Регламентация стадийного технологического процесса промышленного производства мазей и обоснование физико-химических требований к мазевым основам различных типов.

• Разработка методического алгоритма формирования временной аналитической нормативной документации (ВАНД) для стадий трансфера и промышленного освоения нового препарата.

Задачи:

• Провести сопоставительный анализ концепций TQM, ISO 9001 и руководств ICH Q8–Q11 в контексте производства мягких лекарственных форм.

• Классифицировать мазевые основы (липофильные, гидрофильные, абсорбционные, эмульсионные) и определить спецификации их реологических и структурных характеристик.

• Установить контрольные точки IPC (In-Process Control) и структурировать обязательные разделы ВАНД с фиксацией критериев валидации аналитических методик (ICH Q2).

Архитектура европейской системы качества фармпродукции

1. Регуляторный базис (EMA / Ph. Eur.)	*2. Система надлежащих практик (GxP)*	*3. Фармацевтическая система качества (ICH Q10)*	*4. Экосистема TQM на предприятии*
• Директивы ЕС, гармонизированные монографии Европейской Фармакопеи. • Законодательно обязательные требования к качеству и безопасности ЛС.	• Стандарты GMP, GLP, GDP, GVP под инспектированием регуляторов. • Обеспечение воспроизводимости условий производства и контроля.	• Интеграция Quality by Design (QbD) и управления рисками (QRM / ICH Q9). • Непрерывный мониторинг и улучшение процессов на всех стадиях.	• Всеобъемлющая культура качества с вовлечением всего персонала. • Ориентация на нулевой дефект и максимальную безопасность пациента.

Сравнительный анализ TQM, ISO 9001 и GMP в фармацевтическом секторе

Система менеджмента	*Ключевые принципы и фокус*	*Методологический инструментарий*	*Специфика в фармацевтике*
Всеобщее управление качеством (TQM)	Ориентация на потребителя, непрерывное совершенствование (Kaizen), вовлеченность 100% персонала, лидерство руководства и процессный подход. Управление качеством рассматривается как стратегический бизнес-приоритет.	Цикл Деминга (PDCA), 7 инструментов контроля качества, концепция 6 Sigma, статистический контроль процессов (SPC) и бенчмаркинг.	Формирует корпоративную культуру качества на предприятии, трансформируя формальное выполнение правил GMP в осознанную производственную ответственность.
Стандарты серии ISO 9001	Процессный подход, риск-ориентированное мышление, удовлетворенность клиентов, систематизация документирования и регулярный аудит. Универсальная модель менеджмента качества.	Управление контекстом организации, матрицы рисков, процедуры CAPA, регулярные внутренние и внешние аудиты системы менеджмента.	Служит общеотраслевым каркасом PQS, интегрируя административные и бизнес-процессы фармпредприятия с технологическими требованиями.
Правила надлежащей практики (GMP ЕС / ЕАЭС)	Строгая регламентация условий производства, предотвращение перекрестной контаминации, прослеживаемость серий и юридическая ответственность Уполномоченного лица (QP).	Валидация процессов, квалификация оборудования (DQ/IQ/OQ/PQ), СОП, контроль первичных данных (Data Integrity / ALCOA+) и досье на серию.	Законодательно обязательный минимум для получения лицензии на производство ЛС и допуска фармакологических препаратов на рынок.

Принципы TQM в контексте обеспечения качества мягких лекарственных форм

1. Проектирование качества (Quality by Design / ICH Q8)
Формирование целевого профиля качества мази (QTPP), определение критических показателей качества (CQA) и параметров процесса (CPP).

2. Процессный мониторинг и Управление рисками (ICH Q9)
Непрерывный контрольный аудит технологических параметров диспергирования и гомогенизации с использованием статистического контроля (SPC).

3. Вовлечение персонала и Культура производства
Обучение операторов чистых зон, регулярный тренинг по асептическим операциям и соблюдению гигиенических регламентов.

4. Петля непрерывного улучшения (PDCA / CAPA)
Систематический анализ отклонений, претензий и результатов стабильности с реализацией превентивных корректирующих действий.

Технологический цикл промышленного производства мазей

Подготовка сырья и мазевых основ

Санитарно-гигиеническая обработка технологического оборудования. Расплавление гидрофобных компонентов (вазелин, парафин, воск) или растворение гидрофильных полимеров в реакторах с водяной рубашкой при контролируемой температуре (60–80°C).

Введение АФИ и Гомогенизация

Диспергирование или растворение активных субстанций в мазевой основе. Использование роторно-пульсационных аппаратов (РПА) и дисковых коллоидных мельниц для достижения высокого уровня дисперсности (размер частиц не более 50 мкм для мазей-суспензий).

Стандартизация и Фасовка

Охлаждение массы при непрерывном перемешивании до 30–35°C для предотвращения расслоения. Фасовка в тубы на автоматических линиях с УЗ-запайкой, контроль массы дозы, герметичности упаковки и маркерная маркировка 2D DataMatrix.

Технологические стадии производства различных типов мазевых систем

Тип мазевой системы	*Критическая технологическая стадия*	*Используемое оборудование*	*Контролируемые параметры IPC*
Мази-растворы (Гомогенные)	Полное растворение АФИ в расплавленной липофильной или гидрофильной основе при перемешивании.	Реакторы-смесители с пароводяной рубашкой, рамными или якорными мешалками.	Температура расплава (±2°C), скорость вращения мешалки, полнота растворения (визуально и оптически), показатель преломления.
Мази-суспензии (Гетерогенные)	Сверхтонкое измельчение твердой фазы АФИ и равномерное распределение в мазевой основе.	Роторно-пульсационные аппараты (РПА), коллоидные мельницы, трехвалковые мазетерки.	Размер частиц твердой фазы (микроскопия/лазерная дифракция), однородность смыва, пластическая вязкость, предел текучести.
Мази-эмульсии (Эмульсионные)	Эмульгирование несмешивающихся фаз (в/м или м/в) в присутствии высокоэффективных ПАВ.	Вакуумные смесительно-гомогенизирующие установки (VSU) с встроенным гомогенизатором.	Тип эмульсии (проводимость), дисперсность капель внутренней фазы, термостабильность, коллоидная стабильность (центрифугирование).

Классификационная матрица мазевых основ в фармацевтической технологии

1. Липофильные основы

• Углеводородные (вазелин, парафин), жировые, силиконовые.

• Оказывают окклюзионный эффект, не смываются водой, пролонгируют действие.

2. Гидрофильные основы

• Гели ПЭГ (макроголы), эфиры целлюлозы, карбомеры, коллаген.

• Легко смываются водой, обеспечивают высвобождение АФИ, гигроскопичны.

3. Абсорбционные основы

• Безводный ланолин, смесь вазелина с ланолином или высшими спиртами.

• Способны связывать воду и водные растворы с образованием эмульсий в/м.

4. Эмульсионные основы

• Готовые эмульсионные системы м/в и в/м (консистентная эмульсия).

• Обеспечивают глубокое проникновение АФИ, комфортны при нанесении.

Физико-химические и биофармацевтические требования к мазевым основам

Реологические и физико-химические свойства:

• Оптимальные реологические характеристики: пластическая вязкость, предел текучести и тиксотропия, обеспечивающие намазываемость и выдавливаемость из туб.

• Температура плавления или каплепадения в диапазоне 37–42°C для размягчения при нанесении на кожу.

• Химическая инертность, отсутствие взаимодействия с АФИ и упаковочным материалом, устойчивость к автоокислению.

Биофармацевтические и токсикологические свойства:

• Полная аллергологическая, дерматологическая и токсикологическая безвредность, отсутствие раздражающего и сенсибилизирующего действия.

• Способность обеспечивать требуемую кинетику высвобождения АФИ (трансдермальное или местное действие).

• Микробиологическая чистота согласно требованиям Ph. Eur. (отсутствие S. aureus и P. aeruginosa).

Спецификация показателей качества и методов контроля мазевых основ

Группа основ	*Показатель спецификации*	*Фармакопейный метод контроля (Ph. Eur.)*	*Нормативное значение / Критерий*
Углеводородные основы (Вазелин очищенный)	Температура каплепадения, число кислотности, число перекисное, полициклические ароматические углеводороды.	Метод каплепадения Уббелоде, титриметрическое определение чисел, УФ-спектрофотометрия примесей.	Температура каплепадения: 38–56°C. Перекисное число: ≤ 1.0. Полное отсутствие полициклических ароматических углеводородов.
Гидрофильные основы (ПЭГ-400 / ПЭГ-1500)	Кинематическая вязкость, pH 5% водного раствора, остаточный этиленоксид и диоксан, гидроксильное число.	Вискозиметрия Уббелоде, потенциометрия, парофазная газовая хроматография (HS-GC / ICH Q3C).	pH 5% раствора: 4.5–7.5. Остаточный этиленоксид: ≤ 1 ppm. Диоксан: ≤ 10 ppm. Заданный профиль молекулярной массы.
Эмульсионные основы (КутТимулирующие гели)	Коллоидная стабильность, термостабильность, степень дисперсности фазы, число эмульгирования.	Центрифугирование (3000 об/мин, 5 мин), термостатирование (40°C, 24 ч), оптическая микроскопия.	Отсутствие расслоения фаз после центрифугирования и термостатирования. Размер капель внутренней фазы: 1–10 мкм.

Стадийный алгоритм разработки Временной Аналитической Нормативной Документации (ВАНД)

1. Сбор первичных данных (R&D)	*2. Валидация аналитических методик*	*3. Составление текста ВАНД*	*4. Утверждение и Апробация*
• Формирование проекта спецификации на основе данных фармразработки (ICH Q8). • Выбор индикаторных методик анализа АФИ и примесей в мазевой матрице.	• Экспериментальная оценка параметров по ICH Q2 (R1/R2). • Установление показателей специфичности, линейности, правильности и прецизионности.	• Структурирование разделов документа в соответствии с требованиями регулятора. • Формулирование жестких критериев приемлемости показателей качества.	• Экспертиза ВАНД в экспертном центре и утверждение регуляторным органом. • Апробация документа на опытно-промышленных сериях.

Структурные разделы ВАНД и специфика аналитического контроля мазей

Обязательные разделы ВАНД:

• Название препарата (МНН и торговое), лекарственная форма, состав на 1 г мази с перечислением АФИ и всех эксципиентов.

• Раздел «Описание»: визуальный контроль цвета, запаха и однородности мазевой массы.

• Раздел «Подлинность»: валидированные методики ИК-спектрометрии или ВЭЖХ по времени удерживания.

• Раздел «Испытания»: масс-однородность, pH, размер частиц, родственные примеси (ICH Q3A/B), микробиологическая чистота.

• Разделы «Количественное определение», «Упаковка», «Маркировка», «Срок годности» (3 года для ВАНД).

Особенности пробоподготовки мягких ЛФ:

• Сложность извлечения АФИ из липофильных и эмульсионных матриц требует эффективной экстракции.

• Применение методов жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ), твердофазной экстракции (ТФЭ) или ультразвуковой обработки в селективных растворителях.

• Удаление мешающих эксципиентов (жиры, воски, парафин) вымораживанием или фильтрацией через мембранные фильтры 0.45 мкм для защиты колонок ВЭЖХ.

Валидация аналитических методик контроля качества мазей в ВАНД (ICH Q2)

Валидационный параметр	*Методология экспериментальной оценки*	*Применяемое оборудование*	*Критерии приемлемости (ICH Q2)*
Специфичность (Specificity)	Анализ плацебо мазевой основы, растворов АФИ, примесей и продуктов деградации. Проверка отсутствия интерференции пиков на хроматограммах.	ВЭЖХ с диодно-матричным детектором (ВЭЖХ-ДМД), проверка пиковой чистоты (Peak Purity).	Коэффициент чистоты пика АФИ > 0.999. Отсутствие перекрывания пиков АФИ и эксципиентов основы.
Линейность и Диапазон (Linearity)	Анализ не менее 5 калибровочных растворов в диапазоне 70–130% от номинального содержания АФИ в мази.	Высокоэффективный жидкостный хроматограф с УФ-детектором, спектрофотометр УФ-Вид.	Коэффициент корреляции линейной регрессии $R^2 \geq 0.999$. Отклонение y-пересечения от нуля < 2.0%.
Правильность (Accuracy / Recovery)	Тест добавок (Spiking) АФИ к плацебо мазевой основы на 3 уровнях концентрации (80%, 100%, 120%), по 3 повтора на каждый уровень.	Система жидкостной хроматографии, ультразвуковая баня для экстракции АФИ из матрицы.	Средний процент открываемости (Recovery): 98.0–102.0%. Относительное стандартное отклонение RSD ≤ 2.0%.

Сквозной контроль качества мазей: От сырья до фасовки готовой тубы

1. Входной контроль (Incoming Control)	*2. Межоперационный контроль (IPC)*	*3. Выходной арбитражный контроль (QC)*	*4. Подтверждение серии (QP Release)*
• Экспертиза ВАНД в экспертном центре и утверждение регуляторным органом. • Апробация документа на опытно-промышленных сериях.	• Экспертиза ВАНД в экспертном центре и утверждение регуляторным органом. • Апробация документа на опытно-промышленных сериях.	• Экспертиза ВАНД в экспертном центре и утверждение регуляторным органом. • Апробация документа на опытно-промышленных сериях.	• Экспертиза ВАНД в экспертном центре и утверждение регуляторным органом. • Апробация документа на опытно-промышленных сериях.

Трансфер ВАНД в постоянную Фармакопейную Статью Предприятия (ФСП)

Условия перевода ВАНД в статус постоянной ФСП:

• Окончание срока действия ВАНД (обычно 3 года) и успешное освоение промышленного производства препаратах на 5–10 сериях.

• Накопление статистических данных по стабильности ЛС в реальном времени (Long-term stability studies по ICH Q1A).

• Отсутствие системных отклонений и подтверждение высокой воспроизводимости аналитических методик в заводской лаборатории QC.

Процедура актуализации спецификации:

• Ужесточение пределов допусков нормативных показателей на основе набранной математической статистики (процессная способность Cpk > 1.33).

• Включение новых дополнительных показателей контроля при обновлении требования Европейской Фармакопеи (например, элементарные примеси по ICH Q3D).

• Оформление и утверждение постоянной Фармакопейной статьи предприятия (ФСП) в регуляторных органах.

Выводы

1. Системный базис европейского качества: Современные европейские подходы объединяют законодательные стандарты GMP EC / Ph. Eur., концепции Quality by Design (QbD / ICH Q8) и принципы Total Quality Management (TQM), формируя сквозную систему управления качеством мягких лекарственных форм на всех этапах жизненного цикла.

2. Технологическая детерминированность производства: Промышленный выпуск мазей требует строгого соблюдения стадийности (подготовка основы, диспергирование/эмульгирование, гомогенизация, стандартизация) и научно обоснованного выбора мазевых основ с учетом реологических, биофармацевтических и физико-химических спецификаций.

3. Нормативное обеспечение трансфера: Временная аналитическая нормативная документация (ВАНД) является главным юридическим и методическим документом на этапе освоения производства новой мази, регламентирующим жесткие критерии приемлемости показателей качества и методы пробоподготовки.

4. Валидационный фундамент и эволюция спецификаций: Валидация аналитических методик по руководству ICH Q2 (специфичность, линейность, правильность) гарантирует объективность контроля качества в ВАНД, обеспечивая последующий успешный трансфер документа в постоянную Фармакопейную статью предприятия (ФСП).