Лекция 7

Биологически активные вещества: классификация, свойства и значение в составе лекарственных средств. Вспомогательные вещества, их функциональная роль и основные характеристики. Системы менеджмента качества в фармацевтической промышленности. Международный опыт управления качеством продукции на примере Японии.

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

Цели и задачи исследования

Цели:

• Систематизация химической классификации и физико-химических свойств биологически активных веществ (БАВ) с установлением их фармакотерапевтической роли в составе лекарственных средств.

• Определение функционального значения и биофармацевтических характеристик вспомогательных веществ в формировании оптимального профиля высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ).

• Анализ мировых моделей фармацевтических систем качества (PQS) и исследование специфики регуляторного менеджмента качества Японии (PMDA/J-GMP) для трансфера лучших надлежащих практик.

Задачи:

• Изучить молекулярные механизмы действия основных классов БАВ (алкалоидов, флавоноидов, гликозидов, терпеноидов) и их фармацевтическую совместимость.

• Регламентировать функциональную классификацию эксципиентов (формообразователи, солюбилизаторы, пролонгаторы) и установить критерии их биосовместимости.

• Провести сравнительный анализ стандартов ISO 9001, ICH Q8–Q11 и японской концепции непрерывного совершенствования Kaizen (5S, Poka-Yoke) в фармацевтическом производстве.

Классификационная матрица биологически активных веществ

1. Азотсодержащие (Алкалоиды)	*2. Фенольные соединения*	*3. Терпеноиды и Стероиды*	*4. Полисахариды и Пептиды*
• Гетероциклические природные основания с высокой биологической активностью. • Участвуют в рецепторном связывании и регулировании функций ЦНС и ССС.	• Флавоноиды, кумарины, танины с мощным антиоксидантным потенциалом. • Нейтрализуют свободные радикалы и укрепляют капиллярную стенку.	• Эфирные масла, сапонины, сердечные гликозиды сложного строения. • Регулируют мембранный транспорт и физиологическую активность миокарда.	• Высокомолекулярные природные биополимеры иммуномодулирующего действия. • Служат матрицами для адресованной доставки АФИ.

Физико-химические свойства БАВ и их фармакотерапевтическое значение

Класс БАВ	*Ключевые физико-химические свойства*	*Фармакотерапевтическая роль*	*Примеры применения в ЛС*
Алкалоиды (Морфин, Атропин, Хинин)	Основный характер, способное к солеобразованию с минеральными и органическими кислотами. Обладают хорошей растворимостью солей в воде и ограниченной растворимостью оснований.	Высокоселективное воздействие на рецепторы ЦНС, вегетативную нервную систему и кардиомиоциты. Оказывают выраженное анальгетическое, спазмолитическое и антиаритмическое действие.	Сульфат атропина в растворах для инъекций; гидрохлорид морфина в наркотических анальгетиках; гидрохлорид платифиллина.
Флавоноиды (Рутин, Кверцетин, Лютеолин)	Фенольные гидроксилы обусловливают антиоксидантные и хелатирующие свойства. Способны к полимеризации и изменению окраски в зависимости от pH среды.	Снижение проницаемости и ломкости капилляров, нейтрализация активных форм кислорода (АФК), ингибирование ферментов воспаления (циклооксигеназы и липоксигеназы).	Препараты «Аскорутин», «Флавокард», растительные экстракты гинкго билоба и софоры японской в венетониках.
Сердечные гликозиды (Дигоксин, Целанид)	Стероидное ядро с ненасыщенным лактонным кольцом и углеводным компонентом. Лабильны к кислотному и ферментативному гидролизу.	Избирательное ингибирование Na+/K+-АТФазы кардиомиоцитов. Увеличивают силу сердечных сокращений (позитивный инотропный эффект) и урежают чсс.	Таблетки и инъекционные растворы дигоксина при хронической сердечной недостаточности и мерцательной аритмии.

Функциональная роль вспомогательных веществ в фармразработке

1. Модификаторы растворимости и высвобождения
Солюбилизаторы, циклодекстрины, полимеры матрицы (HPMC, EC), регулирующие кинетику растворения АФИ.

2. Технологические эксципиенты (Формообразователи)
Разбавители (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза), связывающие и скользящие вещества для таблетирования.

3. Стабилизаторы и Консерванты
Антиоксиданты, буферные системы, антимикробные консерванты, предотвращающие химическую деструкцию.

4. Корригенты и Корректоры органолептики
Красители, ароматизаторы, подсластители, обеспечивающие комплаентность и эстетический вид готовой формы.

Влияние вспомогательных веществ на биодоступность и стабильность ЛС

Повышение солюбилизации плохорастворимых АФИ

Применение поверхностно-активных веществ (ПАВ, полисорбаты) и твердых дисперсных систем (ТДС) на основе поливинилпирролидона (ПВП) увеличивает скорость растворения субстанций II и IV классов по БИОфармацевтической классификационной системе (BCS).

Пролонгирование и контроллер высвобождения

Использование гидрофильных полимерных матриц (гипромеллоза, натрий-КМЦ) и гидрофобных восков позволяет формировать системы с нулевым порядком высвобождения (Zero-order release), поддерживая постоянную терапевтическую концентрацию ЛС в плазме.

Предотвращение химической деградации

Введение антиоксидантов (метабисульфит натрия, токоферол) и хелатирующих агентов (трилон Б) ингибирует процессы окисления и гидролиза гидролитически лабильных АФИ, пролонгируя реальный срок годности препаратов.

Классификация и функциональные характеристики фармацевтических эксципиентов

Группа эксципиентов	*Химическая природа / Представители*	*Механизм функционального действия*	*Критерии качества и безопасности*
Связывающие вещества (Binders)	Поливинилпирролидон (Повидон), крахмальный клейстер, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза.	Обеспечивают адгезию частиц порошка при влажной и сухой грануляции, формируя гранулы с необходимой механической прочностью.	Отсутствие химического взаимодействия с АФИ, микробиологическая чистота, оптимальный вязкостный профиль растворов.
Разрыхлители (Superdisintegrants)	Кроскармеллоза натрия, натрия крахмал гликолят (Примогоель), кросповидон.	Вызывают быстрое набухание или капиллярное всасывание воды при контакте с биологическими жидкостями, разрушая таблетку.	Высокая скорость набухания в нейтральной и кислой средах, минимальное влияние на прессуемость порошковой массы.
Скользящие и смазывающие (Lubricants)	Стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, диоксид кремния коллоидный (Аэросил).	Уменьшают трение между частицами порошка и стенками матрицы таблеточного пресса, предотвращают налипание массы.	Чистота от тяжелых металлов, степень дисперсности, отсутствие гидрофобизирующего эффекта на растворение АФИ.

Архитектура фармацевтической системы качества (PQS / ICH Q10)

1. Ответственность руководства

• Формирование политики в области качества и распределение ресурсов.

• Проведение периодических обзоров PQS высшим менеджментом.

2. Мониторинг процессов

• Внедрение систем управления технологическими параметрами (CPP/CQA).

• Использование статистического контроля процессов (SPC).

3. Корректирующие действия (CAPA)

• Расследование отклонений, претензий и выявление корневых причин.

• Разработка и оценка эффективности мероприятий CAPA.

4. Управление изменениями (Change Control)

• Оценка рисков внесения изменений в технологию или оборудование.

• Обеспечение непрерывного совершенствования процессов.

Интеграция стандартов ISO 9001 и руководств ICH Q8–Q11 в фармпроизводстве

Концепция Quality by Design (QbD / ICH Q8):

• Качество не просто проверяется в готовом продукте, а закладывается на этапе проектирования. Формируется целевой профиль качества препарата (QTPP) и критические показатели качества (CQA).

• Определяются критические параметры процесса (CPP) и параметры материалов (CMA), формирующие пространство проектных параметров (Design Space).

• Снижается систематическая вариабельность серий за счет глубокого понимания физико-химических взаимодействий компонентов.

Управление рисками для качества (QRM / ICH Q9):

• Систематический процесс оценки, контроля, коммуникации и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении всего его жизненного цикла.

• Применение формализованных методик анализа рисков: FMEA (анализ видов и последствий отказов), HACCP, PHA, диаграммы Исикавы.

• Обеспечение научно обоснованного принятия решений при валидации, квалификации оборудования и расследовании отклонений.

Сравнительный анализ международных и национальных моделей управления качеством

Модель качества	*Ключевые регулирующие документы*	*Философско-методологический базис*	*Специфика применения в фармации*
Международная система GMP ЕАЭС / PIC/S	Правила GMP ЕАЭС, Руководства PIC/S, директивы EMA.	Инспекционный контроль соответствия процесса стандартам надлежащей производственной практики, жесткая документированность.	Обязательный законодательный базис для допуска лекарственных средств на рынок и прохождения фармацевтических инспекций.
Фармацевтическая система ICH (Q8-Q12)	Руководства ICH Q8 (QbD), Q9 (QRM), Q10 (PQS), Q11, Q12 (Lifecycle).	Научно обоснованный подходу на основе жизненного цикла, управления рисками и глубокого понимания технологии.	Гармонизация регистрационных досье (CTD), непрессивная верификация процессов и гибкий регуляторный контроль.
Японская система качества PMDA / Kaizen	Японская фармакопея (JP), требования PMDA, стандарты J-GMP.	Философия нулевого дефекта (Zero Defects), концепция Kaizen (непрерывное улучшение), 5S, Poka-Yoke.	Высочайшая культура производства, абсолютное устранение потерь (Muda) и фокус на операционном совершенстве.

Японская модель управления качеством: Регуляторный профиль PMDA

1. Строгая предрегистрационная экспертиза

• Глубокий аудит первичных данных (Data Integrity) химической и клинической разработки.

• Проверка соответствия стандартам Японской Фармакопеи (JP).

2. Специфический J-GMP инспектирование

• Фокус на валидацию систем чистого пара, воды для инъекций и микроклимата.

• Оценка культуры качества и роли Уполномоченного лица (Quality Manager).

3. Постмаркетинговый фармаконадзор

• Сквозная система мониторинга нежелательных реакций в реальном времени.

• Обязательный периодический пересмотр безопасности ЛС каждые 6-10 лет.

Применение концепции Kaizen и метода 5S в фармпроизводстве Японии

Философия непрерывного улучшения (Kaizen):

• В отличие от революционных инноваций, Kaizen предполагает ежедневные микро-улучшения технологических процессов силами всех сотрудников предприятия.

• Полное устранение 8 видов потерь (Muda): перепроизводство, ожидание, лишняя транспортировка, избыточная обработка, запасы, дефекты, лишние движения, нереализованный потенциал.

• Создание кружков качества (Quality Circles), стимулирующих вовлеченность операторов чистых зон в оптимизацию СОП.

Система организации рабочих мест 5S:

• Seiri (Сортировка): удаление всех ненужных предметов из чистых помещений и аналитических лабораторий.

• Seiton (Соблюдение порядка): строго определенное и промаркированное место для каждого инструмента и технологической оснастки.

• Seiso (Содержание в чистоте), Seiketsu (Стандартизация), Shitsuke (Совершенствование): формирование культуры непрерывной стерильности и порядка.

Японские технологии предотвращения ошибок: Принципы Poka-Yoke и Jidoka

Инженерно-производственный принцип	*Сущность метода*	*Техническая реализация в фармации*	*Результат для качества ЛС*
Защита от ошибок (Poka-Yoke)	Проектирование оборудования и процессов таким образом, чтобы совершение ошибки оператором стало физически невозможным.	Механические ключи-фиксаторы при сборке фильтродержателей, штрихкодовая блокировка загрузки сырья в гранулятор при несоответствии рецептуре.	Полное исключение человеческого фактора при перепутывании сырья, форматов упаковки и настроек оборудования.
Автономизация / Автономность (Jidoka)	Наделение автоматизированного оборудования «человеческим интеллектом» для самостоятельного обнаружения дефекта.	Автоматические инспекционные машины с видеокамерами высокого разрешения, бракующие ампулы с вкраплениями и мгновенно останавливающие линию.	Предотвращение масссового выпуска бракованной серии и защита downstream-процессов от контаминации.
Визуализация процессов (Andon)	Световая и звуковая система сигнализации о состоянии производственной линии и отклонениях в режиме реального времени.	Световые табло в чистых зонах, сигнализирующие о падении перепада давления, превышении температурного режима или остановке линии.	Мгновенная реакция инженерно-технической службы и QA на любые отклонения от валидированного состояния.

Сквозной контроль качества от сырья до пациента: Опыт Японии

1. Аудит поставщиков сырья	*2. In-Line / On-Line мониторинг*	*3. 100% Визуальный инспекционный контроль*	*4. Защищенная цепь поставки (GDP)*
• Жесткий контрольный аудит производителей АФИ и эксципиентов. • Аттестация каждого источника поставок.	• Использование PAT-технологий (БИК-спектроскопии) при грануляции. • Непрерывный анализ CQA в процессе.	• Автоматический контроль каждой единицы готовой продукции. • Высочайшие стандарты прозрачности растворов.	• Холодовая цепь с непрерывной терморегистрацией . • Полная прослеживаемость серии до аптечной полки.

Перспективы адаптации японского опыта в отечественном фармсекторе

Трансфер элементов Kaizen и Poka-Yoke:

• Интеграция философии постоянного совершенствования Kaizen в фармацевтическую систему качества предприятия (PQS) повышает операционную эффективность на 20–30%.

• Внедрение технических решений Poka-Yoke на этапе фасовки и маркировки кардинально снижает перекрестную пересортицу упаковочных материалов.

• Создание производственных стандартов чистоты на основе системы 5S упрощает прохождение международной инспекции GMP.

Цифровизация и предиктивный контроль качества:

• Переход от традиционного дискретного лабораторного контроля (QC) к непрерывному мониторингу параметров в реальном времени (PAT / RTRT), аналогично японским передовым заводам.

• Внедрение электронных маршрутных карт (eBR) и автоматизированных систем управления качеством (EQMS), гарантирующих принципы Data Integrity (ALCOA+).

• Развитие институционального взаимодействия регуляторных органов для гармонизации стандартов с международными требованиями.

Выводы

1. Системная роль БАВ и эксципиентов: Биологически активные вещества (алкалоиды, флавоноиды, гликозиды) определяют целевой фармакотерапевтический профиль ЛС, тогда как научно обоснованный подбор вспомогательных веществ (эксципиентов) формирует оптимальную кинетику растворения, биодоступность и стабильность в парадигме Quality by Design (QbD / ICH Q8).

2. Фундамент современной PQS: Современные системы менеджмента качества (PQS / ICH Q10) базируются на непрерывном мониторинге параметров (CPP/CQA), формализованном управлении рисками (QRM / ICH Q9) и эффективной системе CAPA, что гарантирует воспроизводимый уровень безопасности фармпродукции на протяжении всего жизненного цикла.

3. Эффективность японской модели качества: Японский опыт менеджмента качества, сочетающий жесткие регуляторные требования PMDA/JP с философией Kaizen, принципами Poka-Yoke (защита от ошибок), Jidoka и 5S, демонстрирует высочайшую мировое операционное совершенство и полное отсутствие технологического брака.

4. Вектор стратегического развития: Трансфер передовых яонских методологий бережливого производства и цифровых PAT-технологий в отечественную фармацевтическую отрасль является ключевым фактором повышения конкурентоспособности, достижения биологической независимости и гарантии высочайшего качества лекарственных средств.