Лекция 5

Национальная система стандартизации и ее роль в обеспечении качества фармацевтической продукции. Общетехнические, методические и организационные стандарты.
Система стандартов качества продукции. Единая система технологической документации и нормативного сопровождения фармацевтического производства.

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

Цели и задачи национальной системы стандартизации

Цели:

• Создание единой межотраслевой нормативно-правовой базы, гарантирующей высокое качество, клиническую эффективность и токсикологическую безопасность каждой серии выпускаемых лекарственных препаратов.

• Гармонизация национальной системы стандартизации с требованиями Международного совета по гармонизации (ICH), Единой системы технологической документации (ECTД) и стандартами надлежащих практик GxP ЕАЭС.

• Формирование сквозной правовой и технологической среды для беспрепятственного обращения фармацевтической продукции на национальном и международном рынках и обеспечения биологической безопасности государства.

Задачи:

• Классификация и регламентация общетехнических, организационных и методических стандартов, образующих технологическую матрицу фармацевтической отрасли.

• Разработка и систематизация единой системы нормативного сопровождения фармпроизводства, включающей технологические регламенты, ФС, ФСП и стандартные операционные процедуры.

• Внедрение метрологического обеспечения, методов физико-химического контроля и сквозного мониторинга технологических процессов (IPC) в парадигме Quality by Design (QbD).

Архитектура национальной системы стандартизации фармотрасли

1. Государственный уровень	*2. Межотраслевой уровень*	*3. Отраслевой уровень*	*4. Уровень предприятия*
• Законодательные акты, технические регламенты и Государственная Фармакопея. • Формируют единый правовой фундамент обязательных требований качества на территории государства.	• Стандарты ЕСТД, ЕСПД, системы безопасности труда и экологии. • Обеспечивают инженерно-техническую унификацию производственных процессов фармпредприятий.	• Отраслевые стандарты (ОСТ), фармакопейные статьи ЕАЭС и методические указания. • Регламентируют специфические физико-химические и биофармацевтические нормы фармпродукции.	• Фармакопейные статьи предприятий (ФСП), промышленный регламент, СОП. • Устанавливают локальные требования к контролю конкретной серии и наименования ЛС.

Сравнительный анализ категорий стандартов по функциональному назначению

Категория стандарта	*Сущность и нормативная база*	*Основной предмет стандартизации*	*Влияние на качество фармпродукции*
Общетехнические стандарты (ЕСТД, ЕАЭС)	Определяют единые правила выполнения чертежей, схем, обозначений единиц величин и терминалогических систем.	Единая графическая и текстовая документация, технологические схемы, обозначения оборудования и инженерных сетей.	Исключают неоднозначность трактовки проектной документации чистых помещений и инженерных коммуникаций (HVAC, PW, WFI).
Методические стандарты (ОФС, ICH Q2)	Устанавливают единые правила валидации аналитических методик, отбора проб, проведения физико-химических анализов.	Валидационные характеристики методик (специфичность, линейность, правильность), правила расчета пределов примесей.	Обеспечивают высокую метрологическую точность, достоверность и воспроизводимость результатов контроля качества ЛС.
Организационные стандарты (GMP, PQS)	Регламентируют порядок организации производства, системы документооборота, работы персонала и управления рисками.	Фармацевтическая система качества (PQS), управление рисками (QRM), процедура Change Control, порядок выпуска серий.	Предотвращают риск перекрестной контаминации, ошибки персонала и гарантируют стабильность процессов от серии к серии.

Иерархия стандартов качества в парадигме GxP и ECTД

1. Международные и государственные стандарты (ГФ, ISO)
Верхний нормативный уровень: Государственная Фармакопея, правила GMP ЕАЭС, стандарты ISO 9001/14001, руководства ICH.

2. Общетехнические стандарты и ECTД
Единая система технологической документации, правила оформления спецификаций, требования к маркировке и упаковочным материалам.

3. Отраслевые и препаратные стандарты (ФСП, НД)
Фармакопейные статьи предприятий, промышленные регламенты на производство конкретной лекарственной формы и АФИ.

4. Стандартные операционные процедуры (СОП)
Нижний исполнительный уровень: детализированные пошаговые инструкции по приготовлению растворов, анализу и обслуживанию оборудования.

Роль Единой системы технологической документации (ЕСТД) в фармацевтическом производстве

Унификация технологических карт

ЕСТД обеспечивает единый подход к составлению маршрутных и технологических карт. Каждая операция сырьевого взвешивания, грануляции, таблетирования или розлива фиксируется в соответствии со строго нормированной графической и текстовой структурой.

Стандартизация операционных описаний

Применение правил ЕСТД исключает вариабельность текстового описания критических параметров процесса (CPP). Температурные режимы, скорость перемешивания и время выдержки описываются стандартными терминами и единицами СИ.

Прослеживаемость производственного цикла

Благодаря ЕСТД достигается полная документальная прослеживаемость серии (Batch Record). Это позволяет провести глубокий ретроспективный анализ при возникновении отклонений (Deviation) и определить первопричину брака.

Структура единого комплекса нормативного сопровождения фармацевтического завода

Вид нормативного документа	*Утверждающая инстанция*	*Обязательное содержание документа*	*Роль в обеспечении качества*
Промышленный (Технологический) регламент	Генеральный директор / Технический директор предприятия.	Подетальное описание технологической схемы, материальный баланс, нормы расхода сырья, характеристики оборудования, параметры IPC и безопасные условия труда.	Служит главным нормативным документом для организации серийного производства и обеспечения воспроизводимости процессов.
Фармакопейная статья предприятия (ФСП)	Уполномоченный регуляторный орган (Минздрав / Экспертный центр).	Спецификация качества на конкретный препарат, методы химического, физико-химического и биологического анализа, показатели подлинности, чистоты и количественного содержания.	Является юридическим документом, по которому экспертная лаборатория (QC) проводит арбитражный контроль качества и выпуск серии.
Маршрутная карта серии (Batch Processing Record)	Директор по качеству (QA) / Начальник производства.	Пошаговый протокол выполнения каждой технологической операции с росписями операторов, вклеенными чесами взвешивания и отметками IPC контролеров.	Обеспечивает сквозной контроль качества в реальном времени и служит основанием для подтверждения серии Уполномоченным лицом.

Жизненный цикл нормативного документа сопровождения (от R&D до архива)

1. Проектирование и составление

• Разработка проекта документа на основе данных R&D и трансфера технологий.

• Установление первичных норм и критериев приемлемости.

2. Согласование и Валидация

• Межотраслевое согласование со службами QA, QC и технологическим отделом.

• Валидация методик и процессов, включенных в проект.

3. Внедрение и Регулирование

• Официальное утверждение, присвоение уникального кода и ввод в действие.

• Обучение персонала и контроль выполнения по СОП.

4. Актуализация и Утилизация

• Периодический пересмотр по процедуре Change Control каждые 3 года.

• Архивация устаревших версий и уничтожение с оформлением акта.

Общетехнические стандарты в проектировании и эксплуатации фармобъектов

Стандартизация чистых помещений (ISO 14644):

• Общетехнические стандарты серии ISO 14644 регламентируют параметры классификации чистых зон по концентрации аэрозольных частиц в воздухе (классы ISO 5–8, соответствующие зонам A–D по GMP).

• Нормируются требования к кратности воздухообмена, ламинарности потоков, эффективной фильтрации через HEPA/ULPA фильтры и перепадам давления между помещениями.

• Стандартизация конструкции чистых помещений гарантирует предотвращение контаминации на стадии проектирования завода.

Стандартизация чистых сред (PW, WFI, Clean Steam):

• Общетехнические и методические стандарты устанавливают жесткие показатели электропроводности, общего органического углерода (TOC) и эндотоксинов для воды очищенной (PW) и воды для инъекций (WFI).

• Регламентируются стандарты конструкции трубопроводов из нержавеющей стали 316L с орбитальной сваркой и зеркальной полировкой поверхностей (Ra ≤ 0.8 мкм).

• Контроль чистоты сред обеспечивает безопасность асептического розлива инъекционных форм.

Методические стандарты фармацевтического и физико-химического анализа

Аналитический метод	*Нормативный стандарт (ОФС / ICH Q2)*	*Контролируемые параметры ЛС*	*Критерии валидации и точности*
Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	ОФС «Хроматография», ICH Q2 (R1) «Validation of Analytical Procedures».	Идентификация АФИ, количественное определение активных веществ, нормирование родственных примесей (ICH Q3A/B).	Спецификтивность: отсутствие интерференции пиков. Линейность: $R^2 \geq 0.999$. Прецизионность: RSD ≤ 2.0%.
Парофазная газовая хроматография (HS-GC)	ОФС «Остаточные органические растворители», руководство ICH Q3C.	Количественное определение следовых количеств легколетучих органических растворителей Классов 1, 2 и 3.	Предел обнаружения (LOD) и предел количественного определения (LOQ) на уровне ppm. Открываемость 95–105%.
Масс-спектрометрия высокого разрешения (HR-MS)	ОФС «Масс-спектрометрия», Руководство ICH M7 по генотоксическим примесям.	Идентификация неизолированных примесей деградации, генотоксических примесей и сверхследовых загрязнителей.	Точность определения молекулярной массы до 4-го знака после запятой, высочайшая селективность анализа.

Стандартизация системы управления рисками для качества (QRM / ICH Q9)

1. Оценка риска (Risk Assessment)

• Идентификация опасностей, анализ рисков и оценка последствий для качества ЛС.

• Применение методов FMEA (анализ видов и последствий отказов) и HAZOP.

2. Контроль риска (Risk Control)

• Разработка мероприятий по снижению риска до приемлемого уровня.

• Определение критических контрольных точек (HACCP) в производстве.

3. Обзор и Коммуникация (Risk Review)

• Непрерывный мониторинг эффективности принятых мер в процессе серийного выпуска.

• Интеграция результатов оценки рисков в систему Change Control.

Метрологическое обеспечение системы стандартизации фармацевтического производства

Калибровка и поверочный контроль средств измерений:

• Метрологические стандарты устанавливают порядок поверки и калибровки всех датчиков температуры, давления, расхода, аналитических весов и спектрометров по государственным эталонам СИ.

• Неразрывная цепь прослеживаемости измерений гарантирует, что технологические параметры выдерживаются с заданной точностью, исключая смещение технологического процесса.

• Квалификация приборов (OQ/PQ) проводится с использованием аттестованных калибровочных стандартов.

Фармакопейные стандартные образцы (ФСО):

• ФСО представляют собой первичные вещественные стандарты с установленным и подтвержденным аттестованным значением чистоты или активности.

• Использование ФСО необходимо для проведения тестов подлинности, количественного анализа и идентификации родственных примесей методом ВЭЖХ.

• Стандартизация аттестации ФСО гарантирует межлабораторную воспроизводимость результатов химического анализа.

Стандартизация контроля упаковочных материалов и маркировки

Вид упаковки	*Стандартизуемые показатели качества*	*Нормативные методы контроля*	*Функция в обеспечении качества*
Первичная упаковка (Флаконы, блистеры, ампулы)	Гидролитическая стойкость стекла (Тип I-III), экстрагируемые и вымываемые вещества (Extractables/Leachables) из пластиков.	Фармакопейные тесты выщелачивания, газография экстрактов, проверки герметичности под вакуумом.	Предотвращает миграцию химических соединений из упаковки в лекарственную форму и защищает от деградации.
Вторичная и групповая упаковка	Прочность картона на разрыв, влагостойкость, точность геометрии и качество нанесения клеевого слоя.	Механические испытания на сжатие, определение истираемости красок, климатические испытания.	Обеспечивает физическую сохранность первичных упаковок при транспортировке и складировании в цепи поставки.
Средства защиты и маркировки (2D DataMatrix)	Считываемость двухмерного штрихкода, контрастность печати, верификация уникального серийного номера.	Автоматическое сканирование коатерами, верификаторами DataMatrix с оценкой качества печати по ISO 15415.	Гарантирует прослеживаемость каждой пачки ЛС в национальной цифровой системе и исключает фальсификацию.

Цифровая трансформация нормативного сопровождения фармацевтического производства

1. Электронный Batch Record (eBR)	*2. Интеграция LIMS и ERP*	*3. Цифровые фармакопеи*	*4. Обеспечение Data Integrity (ALCOA+)*
• Автоматическая передача данных с датчиков оборудования в электронную маршутную карту серий. • Исключение риска человеческого фактора.	• Автоматическое сопоставление результатов лабораторного анализа со спецификацией ФСП. • Блокировка бракованных серий на складе.	• Переход к машиночитаемым фармакопейным монографиям и автоматическим алгоритмам проверки. • Ускорение валидации методик.	• Сквозная стандартизация правил защиты первичных аналитических данных от удалений. • Аудиторский след (Audit Trail).

Международная гармонизация национальной системы стандартизации (ICH, EDQM, ЕАЭС)

Конвергенция фармакопейных монографий:

• Гармонизация Государственной Фармакопеи с Фармакопеей ЕАЭС и Европейской Фармакопеей (Ph. Eur.) обеспечивает унификацию требований к качеству субстанций и лекарственных форм.

• Внедрение единых фармакопейных тестов и нормативов допустимого содержания примесей облегчает экспорт фармацевтической продукции.

• Работа Фармакопейного комитета направлена на постоянное обновление монографий с учетом международных стандартов ICH.

Унификация формата Общего технического документа (CTD):

• Стандартизация регистрационных досье по структуре CTD (Модули 1–5) упрощает процедуру регистрации ЛС в разных государствах.

• Модуль 3 «Качество» полностью базируется на данных нормативного сопровождения, промышленных регламентах и валидационных отчетах.

• Международная стандартизация CTD обеспечивает транспарентность и высокий научно-технический уровень экспертизы.

Экономическая эффективность и экономика качества национальной стандартизации

Экономический фактор	*Механизм влияния стандартизации*	*Прямой финансово-производственный эффект*	*Стратегический выигрыш фармотрасли*
Снижение издержек от производственного брака	Внедрение стандартов ЕСТД, четких СОП и регламентов IPC предотвращает отклонения на ранних технологических стадиях.	Сокращение брака серий и расходов на повторную переработку на 30–45%, рост выходи готового продукта.	Повышение рентабельности производства и снижение себестоимости лекарственных препаратов.
Ускорение трансфера и вывода ЛС на рынок	Использование унифицированных нормативных спецификаций и валидированных методик анализа при разработке.	Сокращение сроков R&D и регистрационных процедур в регуляторных органах на 6–12 месяцев.	Максимизация прибыли в период патентной защиты и оперативное импортозамещение критических ЛС.
Снижение рисков отзывов продукции (Recalls)	Жесткая система стандартизации стабильности, упаковки и транспортировки в рамках правил GDP.	Исключение миллионных убытков от отзыва серий из аптечной сети и компенсаций медицинских исков.	Сохранение высокого делового имиджа фармпроизводителя и доверия регуляторных органов.

Выводы

1. Системообразующая роль Национальной стандартизации: Национальная система стандартизации образует фундаментальную нормативно-правовую платформу, объединяющую общетехнические, организационные и методические стандарты, что гарантирует химическую purity, микробиологическую безопасность и стабильную клиническую эффективность фармацевтической продукции на протяжении всего жизненного цикла.

2. Инженерная интеграция ЕСТД: Внедрение Единой системы технологической документации (ЕСТД) обеспечило полную унификацию технологических процессов, жесткую регламентацию контрольных точек (IPC) и создание прозрачной системы прослеживаемости серий (Batch Records), минимизируя вариабельность производства и риск человеческой ошибки.

3. Нормативное сопровождение как базис GxP: Комплекс нормативных документов фармпредприятия (Промышленный регламент, ФСП, СОП, VMP) служит непреложным доказательным инструментом соответствия принципам Quality by Design (QbD) и стандартам GMP ЕАЭС, обеспечивающим юридическую и фармацевтическую валидность выпускаемых лекарств.

4. Стратегический вектор развития: Перспективы развития национальной системы стандартизации связаны с глубокой цифровизацией процессов (eBR, LIMS, ALCOA+), конвергенцией фармакопейных монографий в рамках ЕАЭС и ICH, а также повышением экономической эффективности фармпроизводств за счет снижения технологического брака.