Лекция 1

Основы проектирования современного фармацевтического производства. Актуальность и перспективы развития отрасли. Лекарственные средства и фитопрепараты. Цели, задачи и функции стандартизации в фармацевтической промышленности.

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

Цели и задачи проектирования и стандартизации

Стратегические цели отрасли:

• Создание высокотехнологичных фармацевтических производств согласно стандартам GMP EU / PIC/S.

• Обеспечение выпуска гарантированно безопасных, эффективных ЛС и фитопрепаратов.

• Гармонизация национальных спецификаций с ведущими мировыми фармакопеями (USP, Ph. Eur., ГФ).

• Импортозамещение субстанций и разработка оригинальных отечественных фитосредств.

Приоритетные задачи инжиниринга:

• Проектирование чистых помещений (классы A–D) и логистических потоков (Flow-of-Materials).

• Валидация и квалификация оборудования (DQ, IQ, OQ, PQ) и инженерных систем (HVAC, PW, WFI).

• Разработка научно обоснованных стандартов качества (ФС, ВФС) на лекарственные формы.

• Внедрение сквозной системы управления рисками качества (ICH Q9 / Quality Risk Management).

Стадийный алгоритм проектирования фармацевтического завода

1. Концептуальный проект	*2. Базовый проект (Basic)*	*3. Детальный проект (Detail)*	*4. Валидация (DQ/IQ/OQ/PQ)*
• Расчет мощности • Классификация зон (A-D) • Баланс сырья и энергии	• Схемы потоков • ТЗ на HVAC, PW, WFI • Спецификация оборудования	• P&ID чертежи автоматики • 3D-модель чистых зон • Анализ рисков HAZOP/FMEA	• DQ: Проектная база • IQ: Монтаж систем • OQ/PQ: Функционирование

Классификация чистых помещений (GMP EU / ISO 14644-1)

Класс GMP	*Частицы ≥0.5 мкм (покой)*	*Частицы ≥5.0 мкм (покой)*	*Микробиология (КОЕ/м³)*	*Технологическое назначение*
Класс A	3 520 / м³	20 / м³	< 1	Асептический розлив, зона повышенного риска, укупорка.
Класс B	3 520 / м³	29 / м³	10	Окружающая среда для локальной асептической зоны A.
Класс C	352 000 / м³	2 900 / м³	100	Приготовление растворов перед финишной стерилизацией.
Класс D	3 520 000 / м³	29 000 / м³	200	Обращение с компонентами после мытья, укупорка твердых форм.

Иерархическая пирамида стандартов GxP / ФСК

Фармацевтическая система качества (ICH Q10 / PQS)
Стратегическое управление, анализ со стороны руководства, управление рисками (ICH Q9)

Надлежащая производственная практика (GMP)
Правила производства, чистые зоны, валидация, удержание отклонений (Deviation/CAPA)

Лабораторная практика (GLP) & Дистрибьюция (GDP)
Валидация аналитических методик, расследование OOS, холодовая цепь логистики

Сельскохозяйственная практика сырья (GACP)
Контроль культивирования, сбора и первичной переработки лекарственного растительного сырья

Нормативно-правовая база фармацевтического производства

Фармакопеи

Единые государственные и межгосударственные своды обязательных стандартов и положений, нормирующих качество ЛС (ГФ ЕАЭС, USP, Ph. Eur., BP).

Руководства ICH

Международные требования к безопасности (S), качеству (Q), эффективности (E) и междисциплинарным направлениям (M), обеспечивающие регистрацию ЛС.

Технические регламенты

Законодательно утвержденные обязательные требования к инженерным системам, производственной безопасности и экологии фармобъектов.

Синтетические лекарственные субстанции vs Фитоэкстракты

Параметр	*Синтетические субстанции*	*Стандартизованные фитоэкстракты*
Природа объекта	Индивидуальное молекулярное химическое соединение.	Многокомпонентная матрица; действующим веществом признается весь экстракт.
Подлинность	ИК-спектрометрия (FT-IR), ЯМР, время удерживания ВЭЖХ.	ВЭЖХ-профиль («отпечатки пальцев» / Fingerprint), ТСХ-хроматография.
Количественная оценка	Основное вещество ≥ 98.0–102.0% (титриметрия, ВЭЖХ).	Сумма БАВ или доминирующие маркерные вещества (напр., гиперицин).
Профиль безопасности	Органические/неорганические примеси (ICH Q3A), растворители.	Пестициды, тяжелые металлы (Pb, Cd, Hg, As), микотоксины, радионуклиды.

Систематизация лекарственных форм по агрегатному состоянию

Твердые ЛФ	***Жидкие ЛФ***	***Мягкие ЛФ***	***Газообразные***
Таблетки, капсулы, гранулы, порошки, драже.	Растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, настойки.	Мази, гели, линименты, кремы, суппозитории.	Аэрозоли, спреи, ингаляционные газы.

Особенности стандартизации лекарственного растительного сырья

Контроль вариабельности состава:

• Влияние географических, климатических и сезонных факторов на накопительный профиль БАВ.

• Внедрение стандартизованных высушенных экстрактов с фиксированным отношением «сырье-экстракт» (DER).

• Стандартизация по активным или аналитическим маркерам методом «Fingerprint ВЭЖХ».

Специфические токсикологические тесты:

• Нормирование пестицидов (хлорорганические, фосфорорганические соединения).

• Атомно-абсорбционный спектральный анализ следов тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть).

• Определение микробиологической чистоты и афлатоксинов (Ph. Eur. 2.8.18 / 2.8.13).

Требования к технологическим средам фармацевтического объекта

Технологическая среда	*Стандарт чистоты / Норматив*	*Метод получения / Подготовка*	*Назначение*
Очищенная вода (PW)	Электропроводность < 4.3 мкСм/см, TOC < 0.5 мг/л.	Двухступенчатый обратный осмос + электродеионизация.	Приготовление нестерильных ЛС, финишное ополаскивание.
Вода для инъекций (WFI)	Бактериальные эндотоксины < 0.25 ЕЭ/мл.	Многоколонная дистилляция или мембранный осмос + УФ.	Приготовление стерильных и асептических лекарственных форм.
Чистый пар (Clean Steam)	Конденсат соответствует требованиям WFI.	Парогенераторы питаемые водой PW / WFI.	Стерилизация оборудования и трубопроводов на месте (SIP).
Сжатый воздух (Clean Air)	Класс 1 по частицам и маслу (ISO 8573-1).	Безмасляные компрессоры + HEPA-фильтрация 0.22 мкм.	Пневмоприводы чистых зон, продувка флаконов.

Базовая схема получения твердых лекарственных форм (Таблетки)

ФАЗА 1: Подготовка и смешивание

Измельчение, просеивание, взвешивание субстанции и вспомогательных веществ в зоне Class D.

ФАЗА 2: Грануляция и прессование

Влажная/сухая грануляция, сушка в псевдоожиженном слое, таблетирование на роторном прессе.

ФАЗА 3: Оболочка и упаковка

Нанесение пленочной оболочки (коатер), блистерование (первичная) и картонаж (вторичная).

Концепция квалификации оборудования и валидации процессов

Модель квалификации (V-Model):

• DQ (Design Qualification): Проверка соответствия проекта требованиям URS и GMP.

• IQ (Installation Qualification): Проверка комплектности, монтажа и подключения.

• OQ (Operational Qualification): Тестирование работоспособности в граничных режимах.

• PQ (Performance Qualification): Проверка стабильности работы на реальном продукте.

Валидационные категории:

• Валидация процессов (PV): Подтверждение воспроизводимости на 3 последовательных промышленных сериях.

• Валидация очистки (Cleaning Validation): Доказательство отсутствия перекрестной контаминации (Cross-Contamination).

• Валидация методик: Оценка специфичности, линейности, правильности и прецизионности.

Валидационные характеристики аналитических методик (ICH Q2 (R1))

Валидационный параметр	*Методическая сущность*	*Критерий приемлемости*
Специфичность (Specificity)	Способность однозначно оценивать аналит в присутствии компонентов матрицы.	Отсутствие интерференции пиков на хроматограмме.
Линейность (Linearity)	Наличие пропорциональной зависимости между сигналом и концентрацией.	Коэффициент корреляции пика $R^2 \geq 0.999$.
Правильность (Accuracy)	Близость найденного значения к истинному значению.	Процент открываемости (Recovery) в пределе 98.0–102.0%.
Прецизионность (Precision)	Степень сходимости результатов независимых измерений (RSD%).	Относительное стандартное отклонение RSD ≤ 2.0%.

Принцип перепада давлений воздуха (Air Pressure Cascade)

Положительное давление (+)

Давление в чистой зоне выше, чем в смежных помещениях (+15 Па). Предотвращает проникновение неотфильтрованного воздуха извне. Применяется в асептическом производстве.

Отрицательное давление (-)

Давление в помещении ниже, чем в коридоре. Применяется при работе с высокотоксичными субстанциями, цитостатиками и сенсибилизирующими соединениями (Containment).

Воздушные шлюзы (MAL/PAL)

Переходные помещения с блокировкой дверей (Interlock) для разделения зон разного класса чистоты при перемещении персонала (PAL) и материалов (MAL).

Процессная аналитическая технология (PAT) и концепция QbD

Quality by Design (Качество путем проектирования):

• Формирование целевого профиля качества продукта (QTPP).

• Определение критических показателей качества (CQA) и параметров процесса (CPP).

• Разработка пространства проектирования (Design Space) вместо фиксированных норм.

Инструменты PAT (In-line / On-line контроль):

• БИК-спектроскопия (NIR) для мониторинга однородности смешивания в реальном времени.

• Рамановская спектроскопия для контроля полиморфных превращений при кристаллизации.

• Выпуск по результатам анализа в реальном времени (Real-Time Release Testing — RTRT).

Категории фармацевтических отходов и методы обезвреживания

Категория отходов	*Характеристика источника*	*Метод нейтрализации / Утилизации*
Высокотоксичные (OEB 4/5)	Цитостатики, гормоны, высокоактивные субстанции (HPAPI).	Высокотемпературное термическое уничтожение (инсинерация ≥ 1200°C).
Органические растворители	Маточники процессов синтеза, элюенты хроматографов.	Регенерация ректификацией или утилизация в специализированных печах.
Растительные шроты	Твердый остаток растительного сырья после экстрагирования БАВ.	Сушка, компостирование или гранулирование в биотопливные пеллеты.
Сточные воды производства	Промывные воды реакторов, дезинфицирующие растворы.	Локальные очистные сооружения (ЛОС): озонирование, УФ-окисление, реагентная нейтрализация.

Выводы

1. Инженерная интеграция: Проектирование фармпредприятий требует строгой увязки архитектурных решений, классификации чистых зон (A–D) и валидации инженерных систем (HVAC, PW, WFI) в рамках парадигмы Quality by Design (QbD).

2. Гармонизация стандартизации: Стандартизация лекарственных средств основана на требованиях международной системы GxP и фармакопейных монографиях, гарантирующих стабильность и воспроизводимость показателей качества.

3. Специфика фитопрепаратов: Контроль качества фитосредств смещается с проверки моносоединений на стандартизацию многокомпонентных матриц по химическим маркерам («Fingerprint») и жесткое ограничение эко-токсикантов согласно правилам GACP.

4. Тренды развития: Перспективы отрасли определяются переходом на непрерывное производство (Continuous Manufacturing), внедрением PAT-инструментов и автоматизацией контроля параметров качества в реальном времени (RTRT).