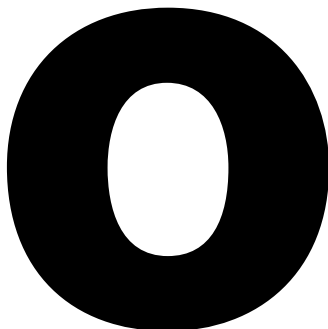


## Производство высокотехнологичных фармацевтических субстанций: точки контроля

Обосновывается введение термина «контрольная точка», сформулировано определение. С целью унификации предложено использование термина «точка контроля», который объединяет термины «контрольная точка» и «критическая контрольная точка». Описан выбор точек контроля для типизированной схемы производства фармацевтической субстанции синтетической природы. УДК 006(075.8):661.12



### Ю.Н. Карпова

соискатель ученой степени  
кафедры метрологии  
и стандартизации ФГБОУ ВО  
«Московский технологический  
университет»,  
Москва, Россия,  
yulia\_karpova@inbox.ru

### Е.Г. Хомутова

профессор кафедры метрологии  
и стандартизации ФГБОУ ВО  
«Московский технологический  
университет»,  
Москва, Россия,  
khomutova@mail.ru,  
канд. хим. наук, доцент

Организация полного цикла производства высокотехнологичных лекарственных средств на территории страны является одной из приоритетных задач, поставленных перед национальной фармацевтической промышленностью, наряду с обязательным переходом отечественных предприятий фармацевтической промышленности на стандарты производства GMP [1, 2]. Задачи сформулированы государственной программой, которая носит название «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» (Фарма-2020) [3].

В рамках этой программы определены задачи повышения конкурентоспособности отечественной фармацевтической промышленности и стимулирования разработки и производства инновационных лекарственных средств. Одним из приоритетов, на которых основывается Фарма-2020, является развитие экспортоспособных производств и новых разработок, которые должны быть защищены патентами за рубежом [4].

Главной отличительной особенностью всех лекарственных препаратов (далее по тексту — препараты) на мировом рынке является природа фармацевтической субстанции. В настоящее время особое внимание уделяется разработке препаратов, получаемых биотехнологическим путем. Однако ряд заболеваний нуждается в постоянном использовании препаратов, в основе которых лежат синтетические субстанции, что в первую очередь обусловлено механизмом действия активного вещества. Необходимость в препаратах порождает необходимость в фармацевтических субстанциях. Одной из главных отличительных особенностей

фармацевтических субстанций, получаемых из синтетического сырья, является применение воспроизводимых технологических приемов и способов реализации их производства. Любое производство может быть представлено в виде типизированной схемы процессов вне зависимости от количества промежуточных стадий, что, в свою очередь, упрощает понимание и последующую постановку на производство линейки продуктов из одного типа сырья.

В целях получения высококачественного, эффективного и безопасного лекарственного средства производственным процессом необходимо управлять. Производитель активной фармацевтической субстанции (АФС или ФС) должен определить и документально оформить стадию, с которой должно начинаться производство АФС из исходного сырья. Для процессов химического синтеза эта стадия определяется как стадия ввода исходных материалов в технологический процесс производства активной фармацевтической субстанции [5, 6].

Основопологающей базой подходов к управлению является процессный подход, предполагающий определение сети процессов и дальнейшую работу с ними. С целью управления качеством производства ФС процесс производства должен быть описан с применением процессной модели. При ее разработке важно принять решение о структуре и содержимом объектов моделирования, определить, из каких элементов должен состоять процесс. Любой достаточно сложный процесс может включать в себя пять элементов, которые должны быть отражены при формировании модели: планирование деятельности, осуществление деятель-

### ключевые слова

критическая контрольная точка, контрольная точка, фармацевтическая субстанция, типизированный процесс производства

ности, регистрация фактической информации, контроль и анализ, принятие решения.

Отсутствие хотя бы одного из пяти элементов процесса приводит к тому, что система становится плохо управляемой и неэффективной. Исследуемый объект — процесс производства фармацевтической субстанции может быть описан базовыми элементами; это, в свою очередь, позволяет заключить, что его можно контролировать и им можно управлять. Управление процессом производства происходит на основе результатов отслеживания его протекания (параметры процесса), накопления сведений о результатах процесса (параметры продукта), а также на основании данных, полученных от потребителя, степени его удовлетворенности (для внутренних процессов это могут быть результаты смежных отделов, в ряде случаев используются результаты выходного/входного контроля).

Чтобы получить исходную информацию для принятия решений, должны быть установлены точки контроля процесса.

Под точками контроля могут рассматриваться точки, в которых производится сбор данных о процессе, регламенты сбора, обработки и представления этой информации. Выбор положения точек в модели процесса, их количество являются очень важной задачей. Количество точек должно быть достаточным для принятия правильных решений в рамках управления процессом. Большое количество точек контроля усложнит процесс, так как, с одной стороны, некоторые из них могут оказаться недостаточно информативными, а с другой — массивный контроль потребует больших временных, финансовых и людских затрат. Малое количество точек контроля влечет за собой недостаток информации о процессе, что в контексте производства жизненно важного продукта недопустимо. Таким образом, количество точек контроля должно быть минимально достаточным для предоставления информации (параметров

процесса, продукции), необходимой для оценки хода процесса и качества продукта на выходе.

### Точки контроля

**В**ажно ответить на вопросы: «Что такое точки контроля?» и «Каков алгоритм их определения?».

Для этого необходимо обратиться к нормативной документации, в первую очередь отечественной [5–8].

Ни в одном из перечисленных документов нет определения понятию «точка контроля» либо его синониму — «контрольная точка». Также не определен алгоритм их нахождения. Однако протекание технологического процесса производства в неконтролируемых условиях не допустимо. На основании проведенного анализа литературы одной из наших задач стала необходимость найти определения этим понятиям, предложить последовательность их определения.

В нормативных документах широко используется термин-приставка — «критический»: критические контрольные точки, критические показатели качества, критические параметры процесса, критическое оборудование, критические стадии/операции и т.д. Согласно определениям, данным в [5 и 6]:

► критический — термин, относящийся к производственной стадии, условию технологического процесса, требованию испытаний или любому другому существенному параметру или предмету, которые должны контролироваться в пределах заданных критериев для обеспечения соответствия лекарственного средства и (или) фармацевтической субстанции утвержденной спецификации [5];

► критические — стадии технологического процесса, требования к испытаниям, существенным параметрам или условиям, которые следует задать и контролировать для обеспечения соответствия АФС требованиям спецификации [6].

Эти определения позволяют выявить предпосылки для выделения термина «критическая контрольная

### справка

**GMP** (Good Manufacturing Practice; Надлежащая производственная практика) — международный стандарт, устанавливающий требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения. Разработан в США в 1963 году. В 1969 году 22 Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, рекомендующую всем странам — членам ВОЗ принять и применять данный документ

### Инновационное лекарственное средство.

Под инновационным лекарственным средством понимается лекарственное средство, активная фармацевтическая субстанция которого защищена патентом