Шолу мақаласы

Фармацевтикалық өндірісті оңтайландырудың заманауи тәсілдері: Lean, QbD, PAT және Pharma 4.0 тұжырымдарын фармацевтикалық сапа жүйесіне ықпалдастыру

Кузьмина В.В.[1], Кузьмина Р.В.[1], Кизатова М.Ж.[1], Рахимова Н.А.[1], Шарипова О.Ф. [1]*

[1] С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

* Хат-хабарға жауапты автор: Шарипова Ольга Фридовна · sharipova.o@kaznmu.kz

Том 1 · № 1 · 2026 | Түскен күні: 2026 жылғы шілде | Жарияланды: 2026 жылғы 29 қыркүйек

Аңдатпа

Шолудың мақсаты - фармацевтикалық өндірісті оңтайландырудың заманауи тәсілдерін салыстыру және олардың фармацевтикалық сапа жүйесіндегі орнын айқындау. Жұмыс нарративтік шолу түрінде орындалды. Іздеу PubMed, Scopus және Web of Science дерекқорларында, сондай-ақ ICH, FDA, WHO, PIC/S және Еуропалық комиссияның ресми ресурстарында жүргізілді; соңғы іздеу 2026 жылғы 28 қыркүйекте орындалды. 2015-2026 жылдардағы жарияланымдарға басымдық берілді, ал әдіснамалық немесе реттеушілік маңызы бар бұрынғы еңбектер де шолуға енгізілді. Тәсілдер басқару объектісі, өнімнің өмірлік циклiндегі орны, пайдаланылатын деректер, нәтижелілік көрсеткіштері және шектеулері бойынша салыстырылды. Lean негізінен үдеріс ағыны мен шығындарды, Six Sigma вариабельділікті, QbD өнім мен үдерісті жобалауды, PAT және continued process verification үдерісті бақылау мен бақылаудағы күйді сақтауды, ал Pharma 4.0 деректер мен цифрлық жүйелерді ықпалдастыруды қамтиды. Бұл тәсілдер міндетті түрде бірізді тізбек түзбейді; олардың үйлесімі үдеріс туралы білімге, деректер сапасына, реттеушілік талаптарға және кәсіпорынның цифрлық жетілуіне тәуелді. Оңтайландыру құралдарын олардың фармацевтикалық сапа жүйесіндегі функцияларымен және шектеулерімен байланыстыратын салыстырмалы модель ұсынылды.

Түйін сөздер: фармацевтикалық өндіріс; фармацевтикалық сапа жүйесі; Lean; Six Sigma; Quality by Design; Process Analytical Technology; continued process verification; үздіксіз өндіріс; Pharma 4.0; сапаны басқарудың жетілуі.

Дәйексөз келтіру үшін: Кузьмина В.В., Кузьмина Р.В., Кизатова М.Ж., Рахимова Н.А., Шарипова О.Ф. Фармацевтикалық өндірісті оңтайландырудың заманауи тәсілдері: Lean, QbD, PAT және Pharma 4.0 тұжырымдарын фармацевтикалық сапа жүйесіне ықпалдастыру. Pharmaceutical Sciences and Health Products. 2026;1(1):e0001.

Кіріспе

Фармацевтикалық өндіріс тиімділікті арттыруды сапаны қамтамасыз етуден бөлек қарастыруға болмайтын салаларға жатады. Цикл уақытын немесе өндірістік шығындарды қысқарту үдерістің валидацияланған күйі сақталып, тәуекелдер басқарылып және тиісті өндірістік практика талаптары орындалғанда ғана практикалық мәнге ие. ICH Q8-Q10 және үдерісті валидациялаудың заманауи тәсілі сапаны өмірлік цикл бойындағы үдерісті жобалау, түсіну және бақылау нәтижесі ретінде қарастырады [1-3, 6].

Соңғы жиырма жылда кәсіпорындарда Lean және Six Sigma, Quality by Design (QbD), үдерістік-аналитикалық технология (Process Analytical Technology, PAT), үдерісті үздіксіз верификациялау (continued process verification, CPV), үздіксіз өндіріс, сапа жүйесінің жетілу құралдары және Pharma 4.0 цифрлық шешімдері қатар таралды [5, 18, 29, 34, 38]. Әдебиетте бұл бағыттар көбіне бөлек сипатталады, сондықтан олардың шекаралары мен өзара толықтырушы рөлдерін түсіну қиындайды. Мысалы, Lean және Six Sigma негізінен операциялық және статистикалық міндеттерді шешеді, ал QbD өнім мен үдерісті ғылыми негізде жобалауға жатады; цифрлық инфрақұрылым өздігінен бақылау стратегиясын да, фармацевтикалық сапа жүйесін де алмастырмайды.

«Тұрақтылық» термині жеке мәселе болып табылады. Осы жұмыста үдеріс тұрақтылығы оның белгіленген вариабельділік жағдайында бақыланатын және қайталанатын күйін сақтау қабілеті ретінде түсіндіріледі. Бұл ұғым экологиялық және ESG мәнмәтініндегі орнықты дамуға (sustainable development) тең емес. Сондықтан экологиялық көрсеткіштер, ресурстарды үнемдеу және көміртек ізі осы шолудың ауқымына кірмейді.

Әртекті тәсілдерді салыстыру үшін бірыңғай талдау жүйесі қолданылды: басқару нысаны, құралдар, көрсеткіштер, шектеулер және фармацевтикалық сапа жүйесіндегі орны.

Жұмыстың мақсаты - фармацевтикалық өндірісті оңтайландырудың заманауи тәсілдерін жасанды түрде бірыңғай әмбебап реттілікке келтірмей, олардың функционалдық шекаралары мен бірлесіп қолдану шарттарын анықтау.

Материалдар мен әдістер

Жұмыс нарративтік шолу ретінде орындалды. Бұл формат қарастырылатын нысандардың әртектілігіне байланысты таңдалды: реттеушілік тұжырымдамалар, үдерісті жетілдіру әдістері, статистикалық құралдар мен цифрлық технологиялар бірыңғай талдау аясында салыстырылды. Нәтижелерді сандық біріктіру және метаталдау жүргізілген жоқ.

Ғылыми жарияланымдар PubMed, Scopus және Web of Science дерекқорларынан ізделді; нормативтік және әдістемелік құжаттар ICH, FDA, WHO, PIC/S және Еуропалық комиссияның ресми ресурстары бойынша нақтыланды. Соңғы іздеу 2026 жылғы 28 қыркүйекте жүргізілді. Негізгі іздеу кезеңі 2015-2026 жылдарды қамтыды. Бұрынғы жарияланымдар қарастырылатын тұжырымдаманың негізін қалаған немесе нормативтік маңызын сақтаған жағдайда ғана енгізілді.

AND/OR операторлары бар терминдер тіркестері қолданылды, соның ішінде: “pharmaceutical manufacturing” AND (“process optimization” OR “operational excellence”); (“Quality by Design” OR QbD) AND (PAT OR “continued process verification”); “continuous manufacturing” AND (“residence time distribution” OR traceability OR “diversion strategy”); (“Pharma 4.0” OR “Industry 4.0”) AND (“data integrity” OR cybersecurity OR interoperability); (“quality management maturity” OR “quality culture”) AND pharmaceutical. Дерекқор мүмкіндігі тиісті өрістерді таңдауға жол бергенде, іздеу атауы, аңдатпасы және түйін сөздері бойынша жүргізілді.

Жинақтау сапалық және салыстырмалы сипатта болды. Әр тәсіл үшін басқарудың негізгі нысаны, құралдардың түрлері, өнім мен үдерістің өмірлік циклідегі орны, нәтижелілік көрсеткіштері, деректерге қойылатын талаптар және шектеулер бағаланды. Осы негізде 1-кестеде берілген авторлық салыстырмалы матрица құрылды.

Үдерістік тәсіл және фармацевтикалық сапа жүйесі

Үдерістік тәсіл басқарудың жалпы логикасын белгілейді: сапа кірістердің, материал сипаттамаларының, технологиялық операциялардың, үдеріс параметрлерінің және шешім қабылдау жүйесінің өзара байланысының нәтижесі ретінде қарастырылады. Фармацевтикалық ортада бұл логика ICH Q10 құжатында бекітілген және сапа менеджменті жүйелерінің жалпы қағидаттарына сәйкес келеді [3, 15]. Демек, бақылау нысаны дайын өнімнің спецификацияға сәйкестігімен ғана шектелмейді, үдерістің қажетті нәтижені тұрақты қамтамасыз ету қабілетін де қамтиды.

Практикалық басқаруда бірнеше деңгейді ажырату маңызды. Әзірлеу деңгейінде өнім мен үдеріс туралы білім қалыптасады; өндірістік деңгейде белгіленген параметрлер мен бақылау стратегиясы сақталады; сапа жүйесі деңгейінде трендтер, ауытқулар, CAPA, өзгерістер және аудит нәтижелері талданады. Мұндай ажырату үдерістік тәсіл мен QbD, PAT немесе CPV құралдарының қайталануын болдырмайды: үдерістік тәсіл негізді белгілейді, ал аталған тұжырымдамалар оның ішінде нақты функцияларды орындайды [1-3].

Бұл жүйеде ішкі аудитті оңтайландырудың дербес құралы деп түсіндіруге болмайды. Оның міндеті - үдерістер мен сапа жүйесі элементтерінің белгіленген талаптарға сай орындалатыны және нәтижелі болып қалатыны туралы тәуелсіз дәлел алу. Аудитті жоспарлау мен жүргізу тәсілін ISO 19011, GMP өзіндік инспекция талаптары және ICH Q10 қағидаттарымен байланыстыру орынды [3, 12, 14]. Аудит нәтижелері жетілдіруге негіз бола алады, бірақ өздігінен нақты оңтайландыру әдісінің тиімділігін дәлелдемейді.

Lean және Six Sigma: үдеріс ағыны және вариабельділікті басқару

Lean құндылық қоспайтын операцияларды анықтауға, күтуді, артық қозғалысты, шамадан тыс қорларды және басқа шығындарды азайтуға бағытталған. Фармацевтикалық кәсіпорын үшін мұның қосымша маңызы бар: серияны шығарудағы кідірістер, құжат айналымының күрделі жолдары және ұзақ қайта баптау циклді ұзартып, қателерге ұйымдастырушылық алғышарттар туғызуы мүмкін. Кең таралған құралдарға құндылық ағынын картаға түсіру (Value Stream Mapping), 5S, жұмысты стандарттау, SMED және жабдыққа жалпы өнімді қызмет көрсету элементтері жатады [29, 30].

Lean нәтижелерін кәсіпорындар арасында көшіру сақтықты талап етеді. Әсер өнім түріне, үдеріс ауқымына, автоматтандыру деңгейіне және өндірістің бастапқы ұйымдастырылуына тәуелді; сондықтан циклді қысқартудың әмбебап пайыздары дұрыс көрсеткіш бола алмайды. Фармацевтикалық жағдайлық зерттеулер Lean және операциялық жетілдіру тәсілдері жабдықтың қолжетімділігі мен қызмет көрсету құрылымын жақсарта алатынын көрсетеді, алайда жеке өндіріс алаңдарының нәтижелерін бүкіл салаға автоматты түрде таратуға болмайды [29].

Six Sigma Lean тәсілін статистикалық логикамен толықтырады. DMAIC циклі (Define-Measure-Analyze-Improve-Control) мәселені анықтау, бастапқы күйді өлшеу, вариабельділік себептерін талдау, өзгерістер енгізу және кейінгі бақылау үшін қолданылады [31]. Бақылау карталары, үдеріс қабілетінің Cp/Cpk индекстері, регрессиялық модельдер және экспериментті жоспарлау кездейсоқ вариабельділікті арнайы себептерден ажыратуға және үдеріс күйін сандық бағалауға мүмкіндік береді [21, 22].

Lean және Six Sigma өзара алмастырылатын емес, бірін-бірі толықтыратын тәсілдер ретінде қарастырылуы тиіс. Lean шығындар мен ағын мәселелерін жақсы анықтайды, ал Six Sigma жеткілікті көлемдегі сенімді деректерді талап етеді және вариабельділікті сандық бағалау маңызды міндеттерге сай келеді. Оларды бірге қолдану барлық учаскеге бірдей ресми бағдарлама ретінде емес, нақты өндірістік мәселе анықталғаннан кейін барынша мәнді болады [29-31].

Quality by Design, PAT және үдерісті үздіксіз верификациялау

Quality by Design әзірлеудің ғылыми негізін қалыптастырады: өнім сапасының мақсатты профилі (QTPP) сапаның критикалық көрсеткіштерімен (CQA), материалдардың критикалық сипаттамаларымен (CMA) және үдерістің критикалық параметрлерімен (CPP) байланыстырылады. Тәуекелдерді талдау және экспериментті жоспарлау маңызды факторларды, олардың өзара әсерін (1-сурет) және қажетті сапа қамтамасыз етілетін аралықтарды анықтау үшін қолданылады [1, 16-21]. Grangeia және әріптестерінің жүйелі шолуы QbD бойынша практикалық жұмыстарда FMEA мен DoE-дің әртүрлі нұсқалары жиі қолданылатынын, алайда күнделікті коммерциялық өндіріске енгізілу деңгейі біркелкі емес екенін көрсетеді [18].

Реттеушілік тұрғыдан PAT - материалдардың, аралық өнімдердің және үдерістердің критикалық сипаттамаларын уақтылы өлшеуге негізделген өндірісті жобалау, талдау және басқару жүйесі. Сондықтан PAT-ты датчиктің немесе жылдам зертханалық әдістің болуымен ғана шектеуге болмайды. Аналитикалық құрал белгілі бір бақылау стратегиясы, деректерді түсіндіру моделі және шешім қабылдау ережелері аясында ғана PAT бөлігіне айналады [7]. NIR және Raman спектроскопиясы ылғалдылықты, қоспа біркелкілігін немесе өзге сипаттамаларды бұзушы сынама алусыз бақылауға қолданылатын технологиялардың типтік мысалдары [23, 24].

Үдерісті үздіксіз верификациялау үдерісті валидациялау өмірлік циклінің үшінші кезеңіне жатады және үдерістің бақылаудағы күйін сақтайтынын растау үшін коммерциялық өндіріс барысында деректерді жинау мен талдауды қамтиды [6]. Бұл «бір реттік дәстүрлі валидацияға» қарсы қою емес, өмірлік цикл тәсілінің жалғасы: әзірлеу және үдерісті біліктіліктен өткізу кезінде алынған білім серия деректері, трендтер және өзгерістер негізінде тексеріліп, нақтыланады (2-сурет).

QbD, PAT және CPV арасындағы байланыс функционалдық сипатта, бірақ сызықтық емес. QbD күрделі онлайн аналитикасыз іске асырылуы мүмкін; PAT мерзімді де, үздіксіз де өндірісте бақылау стратегиясының бөлігі ретінде қолданылуы мүмкін; ал PAT деректері өз кезегінде CPV-де пайдаланылуы мүмкін. Сондықтан «QbD → PAT → CPV» сызбасы өзара байланысты көрсетуге пайдалы, бірақ міндетті енгізу реттілігі ретінде түсіндірілмеуі тиіс [1, 6, 7].

Үздіксіз өндіріс және үдерісті басқару

Үздіксіз өндіріс интеграцияланған технологиялық жүйе аясында материалдарды үздіксіз беруді, оларды түрлендіруді және өнімді шығаруды қамтиды. Үздіксіз режим серия ұғымын жоймайды: ICH Q13 өндірілген материал мөлшерін, өндіріс уақытын немесе өзге белгіленген критерийлерді ескере отырып, партияны немесе серияны реттеушілік тұрғыдан негіздеп анықтауды көздейді [5].

Үздіксіз үдерістің негізгі міндеті - материалдың қадағалануы. Ол үшін материал мен ауытқулардың желі бойымен таралуын бағалауға, өтпелі аймақтарды анықтауға және өнімді негізгі ағынға жіберу не бөлек әкету туралы шешімдерді негіздеуге мүмкіндік беретін болу уақытының таралуы (residence time distribution, RTD) қолданылады. Шолулар мен эксперименттік зерттеулер шикізат партиялары ауысқанда және өтпелі күйлерді анықтағанда RTD-дің практикалық рөлін көрсетеді [25, 26].

Үздіксіз өндірісті бақылау стратегиясы іске қосу мен тоқтату режимдерін, беру ауытқуларын, материалдың жиналуын, қадағалануды, PAT және сәйкес келмейтін ағынды басқару ережелерін ескеруі тиіс [5, 27, 28]. Бұл мәнмәтінде үдерісті белсенді басқару өлшенетін параметрлер мен белгіленген басқару ережелері негізінде технологиялық үдеріске автоматтандырылған түзетуші әсер етуді білдіреді. Оған кері байланыс пен алдын ала әсер ету контурлары, модельдік-болжамдық басқару немесе өлшенетін параметрлер негізінде үдерісті түзететін өзге алгоритмдер жатуы мүмкін. Мұндай жүйелер нақты уақыттағы сынақтарға негізделген өнім шығарудан ерекшеленеді: үдерісті автоматты реттеу және өнімді шығару туралы шешім қабылдау өзара байланысты, бірақ бірдей міндеттер емес.

Үздіксіз өндірістің ықтимал артықшылықтары - аралық қорларды азайту, масштабтаудың икемділігі және бақылауды үдеріспен тығыз біріктіру. Шектеулер дозаторлар мен аналитикалық жүйелердің тұрақты жұмыс істеуі, RTD-ді дұрыс модельдеу, алгоритмдерді біліктіліктен өткізу, деректерді басқару және персоналды даярлау қажеттілігімен байланысты. Сондықтан үздіксіз сызбаны таңдау оның жалпы артықшылығы туралы болжамға емес, нақты өнім мен технологиялық үдеріс қасиеттеріне негізделуі тиіс [5, 25-28].

Сапа жүйесінің жетілуі, сапа мәдениеті, ауытқулар және CAPA

Ұйымдастырушылық факторлар техникалық құралдардың нақты өндірісте қаншалықты жұмыс істейтінін анықтайды. ICH Q10 фармацевтикалық сапа жүйесін басшылық жауапкершілігімен, білімді басқарумен, тәуекелдерді басқарумен, CAPA, өзгерістер жүйесімен және басшылық тарапынан талдаумен байланыстырады [3]. Сапаны басқарудың жетілуі (Quality Management Maturity, QMM) тұжырымдамасы осы логиканы дамытады: назар рәсімдердің жай болуынан ұйымның тәуекелдерді тұрақты анықтау, деректерді пайдалану және үздіксіз жетілдіруді қолдау қабілетіне ауысады [34-36].

Сапа мәдениетінің эмпирикалық зерттеулері мінез-құлықтық және ұйымдастырушылық сипаттамалардың сапа жүйесінің жетілуімен байланысын көрсетеді, алайда мәдениеттің өзі өлшеуге күрделі нысан болып қалады [32, 33]. Сондықтан оны бір жиынтық баллмен емес, белгілер жиынтығы арқылы бағалау дұрысырақ: басшылықтың қатысуы, ауытқулар туралы хабарлаудың ашықтығы, жетілдіру мақсаттарының болуы, функцияаралық талдау практикасы, кері байланыс және көрсеткіштерді пайдалану. Кейінгі еңбектер де сапа мәдениетін бағалаудың құрылымдалған индикаторларын ұсынады, бұл әдіснаманың дамуы жалғасып жатқанын растайды [42].

Бұл жүйеде ауытқуларды басқару мен CAPA кері байланыс тетігі қызметін атқарады. Тергеулерді жабу мерзімдері ғана емес, себептерді талдау сапасы, әрекеттердің негізділігі және олардың тиімділігін тексеру де маңызды. Ұқсас ауытқулардың қайталануы қабылданған шаралардың жеткіліксіз нәтижелілігін көрсетуі мүмкін, бірақ мәнмәтінді талдамай, өздігінен «сапа жүйесі әлсіз» деген қорытынды жасауға негіз болмайды. Аудитте трендтерді, тергеу сапасын, CAPA уақтылығын және дәлелденген тиімділігін сапа жүйесінің басқа деректерімен бірге бағалау орынды [3, 12, 14].

FDA-ның QMM бағдарламалары мен салалық зерттеулер деректері сапа жетілуінің өндірістік көрсеткіштер мен жеткізу тізбектерінің тұрақтылығымен де байланысты қарастырылатынын көрсетеді [34-37]. Алайда бұл бақылаулар нақты бағалау әдіснамасынан тыс кәсіпорындарды немесе оңтайландыру әдістерін ранжирлеуге негіз бермейді. Осы шолуда QMM кәсіпорынның техникалық жетілдірулерді қолдау және олардың нәтижелерін пайдалану қабілетін айқындайтын ұйымдастырушылық қабат ретінде қарастырылады.

Цифрландыру және Pharma 4.0: деректер сапа инфрақұрылымы ретінде

Өндірістік мәнмәтінде жеке деректерді цифрлық пішімге көшіруді, үдерістерді цифрландыруды және Pharma 4.0 тұжырымдамасын ажырату қажет. Цифрлық пішімге көшіру ақпаратты цифрлық форматқа ауыстырады; цифрландыру үдерістерді орындау және басқару үшін цифрлық деректерді қолданады; Pharma 4.0 жабдықты, ақпараттық жүйелерді, аналитиканы және ұйымдастырушылық үдерістерді бірыңғай архитектураға тереңірек біріктіруді көздейді [38]. Демек, автоматтандыру цифрландырудың бөлігі болуы мүмкін, бірақ оның синонимі емес.

Pharma 4.0 аясында қолданылатын технологияларға MES, электрондық өндірістік жазбалар, LIMS, өнеркәсіптік IoT құрылғылары, бұлттық аналитика, цифрлық егіздер және жасанды интеллект алгоритмдері жатады. Практикалық зерттеулер үздіксіз пилоттық желілер мен модельдерден келетін дерек ағындарын ортақ ақпараттық ортада біріктіру мүмкіндігін көрсетеді [39]. Алайда мұндай шешімдердің құндылығы цифрлық компоненттер санымен емес, деректердің сапасымен, мәнмәтінімен және ақпараттың шығу тегі мен түрленуін қадағалау мүмкіндігімен анықталады.

Деректер тұтастығы цифрлық модельдің негізгі шектеулерінің бірі болып қалады. ALCOA+ талаптары мен реттеушілік күтулер деректердің авторы анықталуын, оқылуын, уақтылы тіркелуін, түпнұсқалығын, дәлдігін, толықтығын, бірізділігін, сақталуын және қолжетімділігін қамтиды. Инспекциялық бақылауларға жасалған шолулар деректер тұтастығының бұзылуы рәсімдер деңгейінде де, жүйелерді баптау мен қолжетімділікті басқару деңгейінде де туындауы мүмкін екенін көрсетеді [10, 40]. Компьютерлендірілген жүйелер үшін қосымша өмірлік циклді басқару, валидация, қолжетімділік құқықтарын бөлу, аудит іздері, сақтық көшірмелеу және өзгерістерді басқару қажет [13].

Жүйелер интеграцияланған сайын деректердің өзара үйлесімділігі мен киберқауіпсіздіктің маңызы артады. Ескі жабдықтың, зертханалық жүйелердің және өндірістік платформалардың өзара әрекеттесуі стандартталған интерфейстер мен келісілген деректер семантикасын талап етеді; сонымен қатар байланыстылық кибертәуекел аясын кеңейтеді. Өндірістік деректер архитектурасы мен ақпарат алмасу жөніндегі еңбектер стандартталған интерфейстердің әлеуетін көрсетіп, қолжетімділікті бақылау, алгоритмдерді тексеру және өзгерістерді басқару қажеттілігін атап өтеді [39, 41].

Жасанды интеллект пен болжамдық аналитика репрезентативті деректер жеткілікті болған және міндет алдын ала анықталған жағдайда орынды: ауытқуларды анықтау, техникалық қызмет көрсетуді болжау, трендтерді талдау немесе шешім қабылдауды қолдау. Модель фармацевтикалық бағалауды немесе белгіленген тәуекелдерді басқару жүйесін алмастырмауы тиіс. Реттелетін өндіріс үшін бастапқы деректерді валидациялау, модель нұсқаларының қадағалануы, қабылдау критерийлері және өзгерістерді бақылау маңызды. Осы тұрғыдан Pharma 4.0 дербес басқарушылық тұжырымдама емес, фармацевтикалық сапа жүйесінің цифрлық қабаты ретінде қарастырылуы тиіс.

Тәсілдерді біріктірудің салыстырмалы моделі

Салыстыру қарастырылған тәсілдердің әртүрлі деңгейде жұмыс істейтінін және әртүрлі басқарушылық сұрақтарға жауап беретінін көрсетеді. 1-кестені авторлар осы шолу нәтижелері бойынша әзірледі; бастапқы зерттеулер нысандары, дизайны және тиімділік көрсеткіштері бойынша әртекті болғандықтан, әдістер сандық ранжирленген жоқ.

Қысқартулар: VSM (Value Stream Mapping) - құндылық ағынын картаға түсіру; WIP (Work in Process) - аяқталмаған өндіріс; OEE (Overall Equipment Effectiveness) - жабдықтың жалпы тиімділігі; DMAIC (Define-Measure-Analyze-Improve-Control) - «анықтау-өлшеу-талдау-жетілдіру-бақылау» циклі; SPC (Statistical Process Control) - үдерістерді статистикалық басқару; Cp/Cpk - үдеріс қабілетінің индекстері; DoE (Design of Experiments) - эксперименттті жоспарлау; QTPP (Quality Target Product Profile) - өнім сапасының мақсатты профилі; CQA (Critical Quality Attributes) - сапаның критикалық көрсеткіштері; CMA (Critical Material Attributes) - материалдардың критикалық сипаттамалары; CPP (Critical Process Parameters) - үдерістің критикалық параметрлері; NIR (Near-Infrared Spectroscopy) - жақын инфрақызыл спектроскопия; RTRT (Real-Time Release Testing) - нақты уақыттағы сынақтар негізінде өнім шығару; RTD (Residence Time Distribution) - болу уақытының таралуы; QMM (Quality Management Maturity) - сапаны басқарудың жетілуі; PQS (Pharmaceutical Quality System) - фармацевтикалық сапа жүйесі; CAPA (Corrective and Preventive Actions) - түзетуші және алдын алу әрекеттері; MES (Manufacturing Execution System) - өндірістік операцияларды басқару жүйесі; eBR (electronic Batch Record) - сериянның электрондық өндірістік жазбасы; LIMS (Laboratory Information Management System) - зертханалық ақпараттық жүйе; IIoT (Industrial Internet of Things) - өнеркәсіптік заттар интернеті; AI/ML (Artificial Intelligence/Machine Learning) - жасанды интеллект және машиналық оқыту; API (Application Programming Interface) - қолданбаның бағдарламалық интерфейсі.

Салыстырмалы модель кәсіпорын барлық тәсілді бір мезгілде енгізуі керек дегенді білдірмейді. Әзірлеу кезеңінде QbD және тәуекелдерді басқару басым болуы мүмкін; қолданыстағы үдеріс үшін SPC, CPV және нысаналы Lean/Six Sigma жобалары маңызды; үздіксіз сызбаға көшкенде RTD, PAT және автоматтандырылған басқарудың маңызы артады. Pharma 4.0 осы деректерді біріктіруге инфрақұрылым жасайды, бірақ оның нәтижелілігі фармацевтикалық сапа жүйесінің жетілуіне тәуелді.

Практикалық тұрғыдан интеграция құрал мен өндірістік мәселе арасында түсінікті себеп-салдар байланысы болғанда орынды. Мысалы, серияны шығару уақытының ұзаруын автоматты түрде цифрлық платформамен шешуге болмайды: алдымен оның бақылау нәтижелерін күтумен, қайта баптаумен, құжаттамамен немесе үдеріс вариабельділігімен байланысын анықтау қажет. Тек содан кейін тиісті құрал мен нәтижені бағалау көрсеткіші таңдалады.

Шолудың шектеулері

Бұл жұмыс жүйелі емес, нарративтік шолу болып табылады. Ол метаталдауды қамтымайды және қарастырылған тәсілдерді тиімділігі бойынша сандық ранжирлеуге мүмкіндік бермейді. Дереккөздер нормативтік құжаттар мен әдістемелік нұсқаулықтардан бастап шолулар мен жеке өндірістік жағдайларға дейін әртүрлі, сондықтан сандық нәтижелерді тікелей салыстыру шектеулі. Сонымен қатар кейбір тұжырымдамалар, әсіресе Pharma 4.0, деректерді басқару және цифрлық алгоритмдер саласында жылдам дамуда; жекелеген технологиялық шешімдер нормативтік практикадан тезірек өзгеруі мүмкін. Қорытындылар әмбебап енгізу алгоритмі емес, құралдарды таңдау және үйлестірудің талдау негізі ретінде қарастырылуы тиіс.

Қорытынды

Фармацевтикалық өндірісті оңтайландыру әртүрлі деңгейдегі міндеттер жиынтығын құрайды, сондықтан Lean, Six Sigma, QbD, PAT, CPV, үздіксіз өндіріс және Pharma 4.0 тәсілдерін бірізді бірыңғай сызбаға келтіру әдіснамалық тұрғыдан негізсіз. Lean және Six Sigma негізінен операциялық ағын мен вариабельділікке бағытталады; QbD білім мен бақылау стратегиясын қалыптастырады; PAT және CPV үдерісті бақылауды және бақылаудағы күйін растауды қолдайды; үздіксіз өндіріс қадағалау мен материалды басқарудың жеке архитектурасын талап етеді; QMM және сапа мәдениеті жетілдірулерді қолдаудың ұйымдастырушылық қабілетін анықтайды; Pharma 4.0 деректердің цифрлық интеграциясын қамтамасыз етеді.

Осы тәсілдерді бірге қолдану үш шарт орындалғанда негізді: нақты тұжырымдалған өндірістік міндет, сенімді деректер және жетілген фармацевтикалық сапа жүйесі. Оңтайландырудың практикалық құндылығын енгізілген құралдар саны емес, дәл осы шарттар анықтайды. Ұсынылған салыстырмалы матрица өмірлік циклдің нақты кезеңі үшін әдістерді таңдауда және ішкі аудитті, CAPA мен үздіксіз жетілдіру бағдарламаларын жоспарлауда қолданылуы мүмкін.

Мүдделер қақтығысы

Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлесі

Кузьмина В. В., Кузьмина Р. В., Кизатова М. Ж., Рахимова Н. А., Шарипова О. Ф. - зерттеу тұжырымдамасы, шолу әдіснамасын әзірлеу, ғылыми әдебиеттерді іздеу және талдау, алынған деректерді түсіндіру, қолжазбаның алғашқы нұсқасын дайындау, сыни редакциялау және мақаланың соңғы нұсқасын мақұлдау.

Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, онымен келісті. Авторлар бұл материал бұрын жарияланбағанын және басқа баспагерлерде қарастырылып жатпағанын мәлімдейді.

Қаржыландыру

Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз орындалды.

Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме

Бұл жұмыс әдебиеттердің нарративтік шолуы болып табылады. Зерттеу аясында жаңа клиникалық немесе эксперименттік сандық деректер жиналған жоқ. Талдау мен қорытындыларды қалыптастыру үшін пайдаланылған материалдар келтірілген әдебиет көздерінде берілген.

Авторлар туралы мәліметтер

Кузьмина В. В. - «Фармация» білім беру бағдарламасының 2-курс магистранты, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: woody.adolescent@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0003-5656-0568.

Кузьмина Р. В. - «Фармация» білім беру бағдарламасының 2-курс магистранты, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: kruslana20031411@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-5559-0226.

Кизатова М. Ж. - техника ғылымдарының докторы, фармацевтикалық технология кафедрасының профессоры, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: kizatova@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-7410.

Рахимова Н. А. - 8D10102 «Фармация» білім беру бағдарламасының 3-курс докторанты, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: nargiz02@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4950-9951.

Шарипова Ольга Фридовна - С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің Ғылыми-технологиялық паркі Фармация және фармакология орталығының ғылыми қызметкері, Алматы, Қазақстан. E-mail: sharipova.o@kaznmu.kz. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-9829-0991.

Әдебиеттер

1. ICH. Q8(R2) Pharmaceutical Development. Geneva: International Council for Harmonisation; 2009.

2. ICH. Q9(R1) Quality Risk Management. Geneva: International Council for Harmonisation; 2023.

3. ICH. Q10 Pharmaceutical Quality System. Geneva: International Council for Harmonisation; 2008.

4. ICH. Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. Geneva: International Council for Harmonisation; 2019.

5. ICH. Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products. Geneva: International Council for Harmonisation; 2022.

6. U.S. Food and Drug Administration. Process Validation: General Principles and Practices. Guidance for Industry. Silver Spring, MD: FDA; 2011.

7. U.S. Food and Drug Administration. PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. Guidance for Industry. Silver Spring, MD: FDA; 2004.

8. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO Technical Report Series No. 986, Annex 2. Geneva: WHO; 2014.

9. PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PE 009-18. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2026.

10. PIC/S. Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments, PI 041-1. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2021.

11. European Commission. EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 1: Pharmaceutical Quality System. Brussels: European Commission; 2013.

12. European Commission. EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 9: Self Inspection. Brussels: European Commission. Accessed September 28, 2026.

13. European Commission. EudraLex, Volume 4, Annex 11: Computerised Systems. Brussels: European Commission; 2011.

14. ISO. ISO 19011:2026. Guidelines for auditing management systems. Geneva: International Organization for Standardization; 2026.

15. ISO. ISO 9001:2026. Quality management systems - Requirements. Geneva: International Organization for Standardization; 2026.

16. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. Pharm Res. 2008;25(4):781-791. doi:10.1007/s11095-007-9511-1.

17. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. AAPS J. 2014;16(4):771-783. doi:10.1208/s12248-014-9598-3.

18. Grangeia HB, Silva C, Simões SP, Reis MS. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: a systematic review of current status, challenges and future perspectives. Eur J Pharm Biopharm. 2020;147:19-37. doi:10.1016/j.ejpb.2019.12.007.

19. Pramod K, Tahir MA, Charoo NA, Ansari SH, Ali J. Pharmaceutical product development: a quality by design approach. Int J Pharm Investig. 2016;6(3):129-138. doi:10.4103/2230-973X.187350.

20. Aksu B, Paradkar A, de Matas M, Ozer O, Güneri T, York P. Quality by design approach: application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct compression. AAPS PharmSciTech. 2012;13(4):1138-1146. doi:10.1208/s12249-012-9836-x.

21. Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 9th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.

22. Montgomery DC. Introduction to Statistical Quality Control. 8th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2020.

23. De Beer T, Burggraeve A, Fonteyne M, Saerens L, Remon JP, Vervaet C. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. Int J Pharm. 2011;417(1-2):32-47. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.012.

24. Fonteyne M, Vercruysse J, De Leersnyder F, Van Snick B, Vervaet C, Remon JP, et al. Process analytical technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms. TrAC Trends Anal Chem. 2015;67:159-166. doi:10.1016/j.trac.2015.01.011.

25. Bhalode P, Tian H, Gupta S, Razavi SM, Roman-Ospino A, Talebian S, et al. Using residence time distribution in pharmaceutical solid dose manufacturing - a critical review. Int J Pharm. 2021;610:121248. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121248.

26. Sánchez-Paternina A, Martínez-Cartagena P, Li J, Scicolone JV, Singh R, Lugo YC, et al. Residence time distribution as a traceability method for lot changes in a pharmaceutical continuous manufacturing system. Int J Pharm. 2022;611:121313. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121313.

27. Ierapetritou M, Muzzio F, Reklaitis G. Perspectives on the continuous manufacturing of powder-based pharmaceutical processes. AIChE J. 2016;62(6):1846-1862. doi:10.1002/aic.15210.

28. Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, et al. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production. J Pharm Innov. 2015;10(3):191-199. doi:10.1007/s12247-015-9215-8.

29. Shannon N, Trubetskaya A, Iqbal J, McDermott O. A total productive maintenance & reliability framework for an active pharmaceutical ingredient plant utilising design for Lean Six Sigma. Heliyon. 2023;9(10):e20516. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e20516.

30. Shah R, Ward PT. Lean manufacturing: context, practice bundles, and performance. J Oper Manag. 2003;21(2):129-149. doi:10.1016/S0272-6963(02)00108-0.

31. Antony J, Bañuelas R. Key ingredients for the effective implementation of Six Sigma program. Meas Bus Excell. 2002;6(4):20-27. doi:10.1108/13683040210451679.

32. Patel P, Baker D, Burdick R, Chen C, Hill J, Holland M, et al. Quality Culture Survey Report. PDA J Pharm Sci Technol. 2015;69(5):631-642. doi:10.5731/pdajpst.2015.01078.

33. Friedli T, Buess P, Köhler S, Chen C, Mendivil S, Baker D. The impact of quality culture on operational performance - an empirical study from the pharmaceutical industry. PDA J Pharm Sci Technol. 2018;72(5):531-542. doi:10.5731/pdajpst.2018.008771.

34. Fellows M, Friedli T, Li Y, Maguire J, Rakala N, Ritz M, et al. Benchmarking the quality practices of global pharmaceutical manufacturing to advance supply chain resilience. AAPS J.

2022;24(6):111. doi:10.1208/s12248-022-00761-7.

35. Maguire J, Fisher A, Harouaka D, Rakala N, Lundi C, Yambot M, et al. Lessons from CDER's Quality Management Maturity Pilot Programs. AAPS J. 2023;25(1):14. doi:10.1208/s12248-022-00777-z.

36. U.S. Food and Drug Administration. CDER's Quality Management Maturity (QMM) Program: Practice Areas and Prototype Assessment Protocol Development. White Paper. Silver Spring, MD: FDA; 2023.

37. U.S. Food and Drug Administration. Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions. Report by the Drug Shortages Task Force. Silver Spring, MD: FDA; 2019; updated 2020.

38. Arden NS, Fisher AC, Tyner K, Yu LX, Lee SL, Kopcha M. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: preparing for the smart factories of the future. Int J Pharm. 2021;602:120554. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120554.

39. Chen Y, Sampat C, Huang YS, Ganesh S, Singh R, Ramachandran R, et al. An integrated data management and informatics framework for continuous drug product manufacturing processes: a case study on two pilot plants. Int J Pharm. 2023;642:123086. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123086.

40. Charoo NA, Khan MA, Rahman Z. Data integrity issues in pharmaceutical industry: common observations, challenges and mitigations strategies. Int J Pharm. 2023;631:122503. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122503.

41. Anderson C, Algorri M, Abernathy MJ. Real-time algorithmic exchange and processing of pharmaceutical quality data and information. Int J Pharm. 2023;645:123342. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123342.

42. Takahashi S, Takarada T, Kitamura R, Shikano M, Sakurai S. Creating an assessment indicator of quality culture development in the generic pharmaceutical industry in Japan. PDA J Pharm Sci Technol. 2024;78(1):45-69. doi:10.5731/pdajpst.2022.012824.

43. Ng Corrales LDC, Lambán MP, Hernandez Korner ME, Royo J. Overall Equipment Effectiveness: systematic literature review and overview of different approaches. Appl Sci. 2020;10(18):6469. doi:10.3390/app10186469.

44. Kusuma A, Kumar R S. Optimization of fast-dissolving tablets of carvedilol using 2^3 factorial design. Int J App Pharm. 2024;16(1):98-107. doi:10.22159/ijap.2024v16i1.49535.

1-сурет. Екі фактордың сапа көрсеткішіне бірлескен әсерін бейнелейтін, экспериментті жоспарлау (Design of Experiments, DoE) әдісімен алынған контурлық проекциясы бар үшөлшемді жауап беті [44].

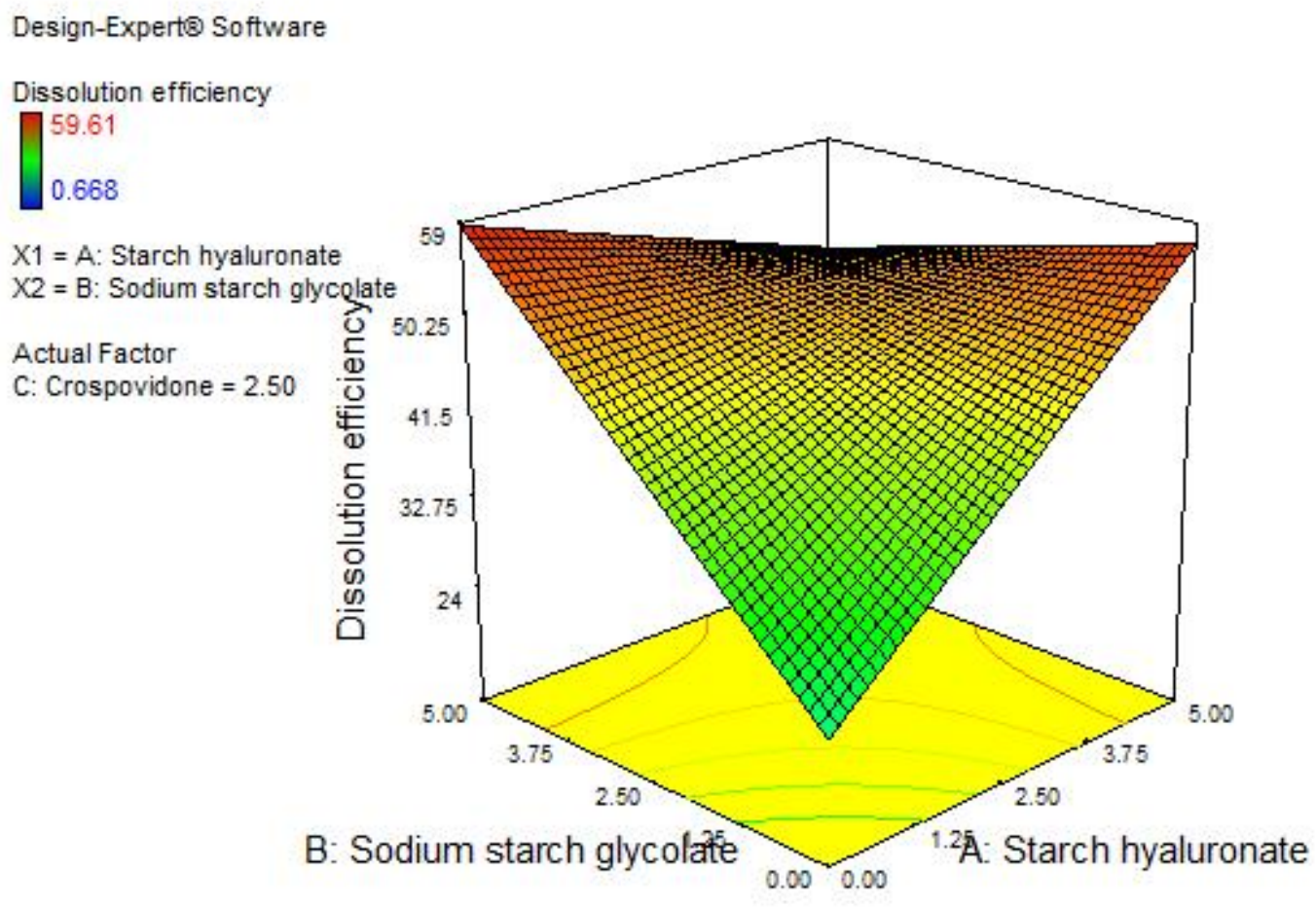
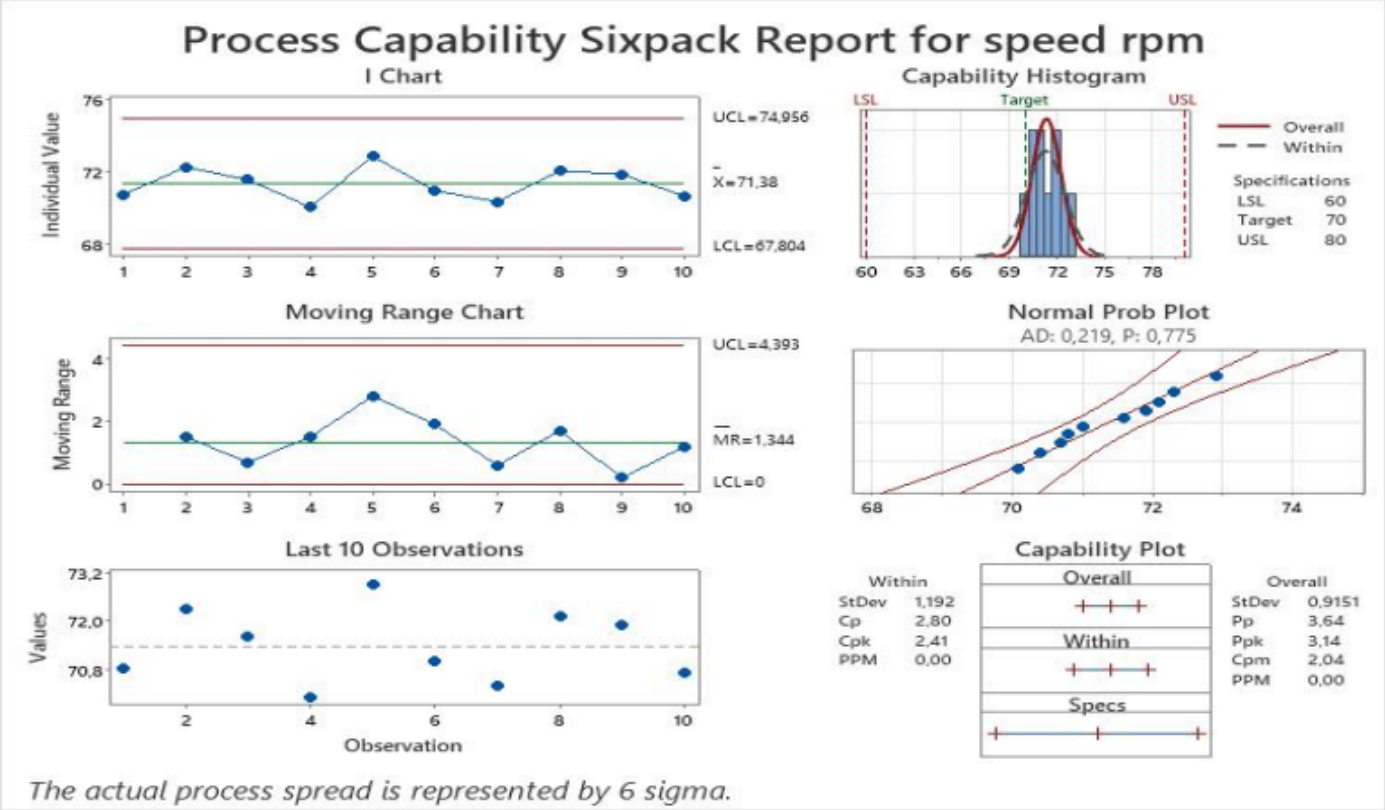


График белгілері: dissolution efficiency - еру тиімділігі; starch hyaluronate - крахмал гиалуронаты; sodium starch glycolate - натрий крахмалгликоляты; crospovidone - кросповидон; actual factor - тұрақты фактор. Дереккөз: Kusuma A., Kumar R. S. (2024), 13-суреттің оң жақ бөлігі [44]. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i1.49535. CC BY 4.0. Берілген қолжазбадан алынды; деректер өзгертілмеді.

2-сурет. Айналу жылдамдығы бойынша үдерістің тұрақтылығы мен қабілетін бағалауға арналған Process Capability Sixpack есебінің мысалы (авторлар құрастырған).



Белгілердің аудармасы: Process Capability Sixpack Report for speed rpm - айналу жылдамдығы (айн/мин) бойынша процестің жарамдылығы туралы кешенді есеп; I Chart - жеке мәндер картасы; Moving Range Chart - жылжымалы ауқым картасы; Last 10 Observations - соңғы 10 бақылау; Capability Histogram - процесс жарамдылығының гистограммасы; Normal Prob Plot - қалыптылықты тексеру графигі; Capability Plot - процесс жарамдылығының графигі; Individual Value / Values - жеке мән / мәндер; Moving Range - жылжымалы ауқым; Observation - бақылау; Overall - жалпы бағалау; Within - топішілік бағалау; Specifications / Specs - рұқсат етілген шектер; Target - нысаналы мән; UCL / LCL - жоғарғы / төменгі бақылау шегі; USL / LSL - жоғарғы / төменгі рұқсат шегі; StDev - стандартты ауытқу; PPM - миллионға шаққандағы сәйкессіздіктер саны. Процестің нақты шашырауы 6σ шамасымен көрсетілген. Статистикалық белгілер мен сандық деректер сақталды.

1-кесте. Фармацевтикалық өндірісті оңтайландыру тәсілдерінің салыстырмалы сипаттамасы.

Тәсіл	Негізгі мақсат	Басқару нысаны	Негізгі құралдар	Көрсеткіштер / деректер	Негізгі шектеулер	Фармацевтикалық сапа жүйесіндегі орны
Lean	Шығындарды азайту және ағынды реттеу	Операциялар реттілігі, күту, қорлар, қайта баптау	VSM, 5S, SMED, стандартталған жұмыс [29, 30]	Орындалу уақыты, WIP, қайта баптау уақыты, OEE	Өздігінен вариабельділікті сандық статистикалық бағалауға бағытталмайды; әсер бастапқы үдеріске тәуелді	Операциялық тиімділік және ағынды ұйымдастыру
Six Sigma	Вариабельділік пен ақауларды азайту	Үдеріс параметрлері мен нәтижелері	DMAIC, SPC, Cp/Cpk, регрессия, DoE	Вариабельділік, үдеріс қабілеті, ақаулар жиілігі	Жеткілікті және дұрыс деректерді талап етеді; міндеттің қойылуына сезімтал	Үдерісті статистикалық негізде жетілдіру
QbD	Сапаны жобалау және үдерісті түсіну	QTPP, CQA, CMA, CPP	Тәуекелдерді басқару, DoE, жобалау кеңістігі, бақылау стратегиясы	Фактор-жауап байланыстары, параметр аралықтары, тәуекелдер	Әзірлеудің ресурстық сыйымдылығы; эксперименттік деректер қажеттілігі	Өмірлік цикл бойында әзірлеу және білімді басқару
PAT	Уақтылы өлшеу және басқаруды қолдау	Материалдар мен үдерістің критикалық сипаттамалары	NIR, Raman, хемометрика, үдеріс анализаторлары	Трендтер, CQA/CPP жанама көрсеткіштері, модельдер	Модельдерді калибрлеу және сүйемелдеу; жабдықты интеграциялау	Мониторинг және бақылау стратегиясының элементі; негізделген жағдайда RTRT қолдауы
CPV	Коммерциялық өндірісте бақылаудағы күйді растау	Валидацияланған үдерістің ұзақ мерзімді тұрақтылығы	Трендтер, SPC, сериялар мен ауытқуларды талдау	Дрейф, вариабельділік, үдеріс қабілеті	Деректер сапасы мен салыстырмалылығына тәуелділік	Үдерісті өмірлік цикл бойында валидациялаудың үшінші кезеңі
Үздіксіз өндіріс	Интеграцияланған ағын және материалды басқару	Материал ағыны және өтпелі күйлер	RTD, PAT, беру құрылғысын басқару, бөлек әкету стратегиясы	RTD, материалдық баланс, өтпелі параметрлер, шығым	Қадағалану, іске қосу/тоқтату, серияны анықтау, бақылау күрделілігі	Өндіріс архитектурасы және бақылау стратегиясы

Тәсіл	Негізгі мақсат	Басқару нысаны	Негізгі құралдар	Көрсеткіштер / деректер	Негізгі шектеулер	Фармацевтикалық сапа жүйесіндегі орны
QMM / сапа мәдениеті	Ұйымдастырушылық жетілуді және алдын ала әрекет етуді арттыру	Басқару, мінез-құлық, PQS үдерістері	Басшылық талдауы, көрсеткіштер, CAPA, аудит, жетілдіру жүйелері	Қайталанатын ауытқулар, CAPA тиімділігі, сапа көрсеткіштері	Мәдениетті стандартталған бағалау күрделілігі; мәнмәтінге тәуелділік	PQS нәтижелілігінің ұйымдастырушылық негізі
Pharma 4.0	Деректерді интеграциялау және шешімдерді цифрлық қолдау	Деректер, ақпараттық және киберфизикалық жүйелер	MES, eBR, LIMS, IIoT, AI/ML, цифрлық егіз, API	Деректердің толықтығы мен уақтылығы, кідіріс, болжам сапасы	Деректер тұтастығы, киберқауіпсіздік, өзара үйлесімділік, валидация	Өндіріс пен сапа жүйесін байланыстыратын цифрлық қабат