Обзорная статья

Современные подходы к оптимизации фармацевтического производства: интеграция Lean, QbD, PAT и Pharma 4.0 в фармацевтическую систему качества

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

[1] НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

* Автор для корреспонденции: Шарипова Ольга Фридовна · sharipova.o@kaznmu.kz

Том 1 · № 1 · 2026 | Поступила: июль 2026 | Опубликована: 29 сентября 2026

Аннотация

Цель обзорной статьи - сопоставить современные подходы к оптимизации фармацевтического производства и определить их место в фармацевтической системе качества. Работа выполнена как нарративный обзор. Поиск проводили в PubMed, Scopus и Web of Science, а также на официальных ресурсах ICH, FDA, WHO, PIC/S и Европейской комиссии; последний поиск выполнен 28 сентября 2026 г. Основной временной интервал для научных публикаций - 2015-2026 гг.; более ранние источники включали при наличии методологического или регуляторного значения. В анализ вошли публикации, непосредственно относящиеся к фармацевтическому производству, управлению качеством, процессной аналитике, непрерывному производству и цифровизации. Сопоставление проводили по объекту управления, этапу жизненного цикла, используемым данным, показателям результативности и ограничениям. Показано, что Lean ориентирован преимущественно на поток процесса и потери, Six Sigma - на вариабельность, QbD - на проектирование продукта и процесса, PAT и continued process verification - на мониторинг и поддержание состояния контроля, а Pharma 4.0 - на интеграцию данных и цифровых систем. Эти подходы не образуют обязательной линейной последовательности: их сочетание определяется зрелостью процесса, качеством данных, регуляторными требованиями и цифровой инфраструктурой предприятия. Предложена сравнительная модель, связывающая инструменты оптимизации с их функциями и ограничениями в фармацевтической системе качества.

Ключевые слова: фармацевтическое производство; фармацевтическая система качества; Lean; Six Sigma; Quality by Design; Process Analytical Technology; continued process verification; непрерывное производство; Pharma 4.0; зрелость управления качеством.

Для цитирования: Кузьмина В.В., Кузьмина Р.В., Кизатова М.Ж., Рахимова Н.А., Шарипова О.Ф. Современные подходы к оптимизации фармацевтического производства: интеграция Lean, QbD, PAT и Pharma 4.0 в фармацевтическую систему качества. Pharmaceutical Sciences and Health Products. 2026;1(1):e0001.

Введение

Фармацевтическое производство относится к отраслям, в которых повышение эффективности не может рассматриваться отдельно от обеспечения качества. Сокращение времени цикла или производственных потерь имеет практический смысл только при сохранении валидированного состояния процесса, управлении рисками и выполнении требований надлежащей производственной практики. В ICH Q8-Q10 и современном подходе к валидации процесса качество рассматривается как результат проектирования, понимания и контроля процесса на протяжении жизненного цикла [1-3, 6].

За последние два десятилетия на предприятиях одновременно получили распространение Lean и Six Sigma, Quality by Design (QbD), процессно-аналитическая технология (Process Analytical Technology, PAT), постоянная верификация процесса (continued process verification, CPV), непрерывное производство, инструменты зрелости системы качества и цифровые решения Pharma 4.0 [5, 18, 29, 34, 38]. В литературе эти направления нередко описываются отдельно, что затрудняет понимание их границ и взаимодополняемости. Например, Lean и Six Sigma решают преимущественно операционные и статистические задачи, тогда как QbD относится к научно обоснованному проектированию продукта и процесса, а цифровая инфраструктура сама по себе не заменяет ни стратегию контроля, ни фармацевтическую систему качества.

Отдельная проблема связана с термином «устойчивость». В настоящей работе под устойчивостью процесса понимается его способность сохранять контролируемое и воспроизводимое состояние при установленной вариабельности. Это понятие не тождественно устойчивому развитию (sustainable development) в экологическом и ESG-контексте. Поэтому экологические показатели, ресурсосбережение и углеродный след не входят в предмет данного обзора.

В настоящем обзоре для сопоставления разнородных подходов использована единая аналитическая рамка: объект управления - инструменты - показатели - ограничения - место в фармацевтической системе качества.

Цель работы - определить функциональные границы и условия совместного применения современных подходов к оптимизации фармацевтического производства без их искусственного сведения к одной универсальной последовательности.

Материалы и методы

Работа выполнена как нарративный обзор (narrative review). Такой формат выбран в связи с неоднородностью рассматриваемых объектов: в одном аналитическом поле сопоставлялись регуляторные концепции, методы процессного совершенствования, статистические инструменты и цифровые технологии. Количественное объединение результатов и метаанализ не проводились.

Поиск научных публикаций выполняли в PubMed, Scopus и Web of Science; нормативные и методические документы уточняли по официальным ресурсам ICH, FDA, WHO, PIC/S и Европейской комиссии. Последний поиск проведён 28 сентября 2026 г. Основной период поиска - 2015-2026 гг. Более ранние публикации включали только в тех случаях, когда они являлись базовыми для рассматриваемой концепции или сохраняли нормативное значение.

Использовали комбинации терминов с операторами AND/OR, в том числе: “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. Поиск проводили по названию, аннотации и ключевым словам, если функциональность базы позволяла задавать соответствующие поля.

Синтез носил качественный сравнительный характер. Для каждого подхода оценивали основной объект управления, тип используемых инструментов, место в жизненном цикле продукта и процесса, показатели результативности, требования к данным и ограничения. На этой основе сформирована авторская сравнительная матрица, представленная в таблице 1.

Процессный подход и фармацевтическая система качества

Процессный подход задаёт общую логику управления: качество рассматривается как результат взаимосвязи входов, материальных характеристик, технологических операций, параметров процесса и системы принятия решений. В фармацевтической среде эта логика закреплена в ICH Q10 и согласуется с общими принципами систем менеджмента качества [3, 15]. При этом объектом контроля становится не только соответствие готовой продукции спецификации, но и способность процесса устойчиво обеспечивать требуемый результат.

Для практического управления важно разделять несколько уровней. На уровне разработки

формируются знания о продукте и процессе; на производственном уровне поддерживаются установленные параметры и стратегия контроля; на уровне системы качества анализируются тренды, отклонения, CAPA, изменения и результаты аудитов. Такое разделение устраняет дублирование между «процессным подходом» и отдельными инструментами QbD, PAT или CPV: процессный подход задаёт рамку, а перечисленные концепции выполняют в ней конкретные функции [1-3].

Внутренний аудит в этой системе не следует трактовать как самостоятельный инструмент оптимизации. Его задача - получить независимое свидетельство того, что процессы и элементы системы качества выполняются в соответствии с установленными требованиями и остаются результативными. Подход к планированию и проведению аудита целесообразно связывать с ISO 19011, требованиями GMP к самоинспекции и принципами ICH Q10 [3, 12, 14]. Результаты аудита могут становиться входом для улучшений, но сами по себе не доказывают эффективность конкретного метода оптимизации.

Lean и Six Sigma: поток процесса и управление вариабельностью

Lean направлен на выявление операций, не создающих ценности, уменьшение ожиданий, лишних перемещений, избыточных запасов и других потерь. Для фармацевтического предприятия это имеет дополнительное значение: задержки выпуска серии, сложные маршруты документации и длительные переналадки способны увеличивать продолжительность цикла и одновременно создавать организационные предпосылки для ошибок. Наиболее распространённые инструменты включают картирование потока создания ценности (Value Stream Mapping), 5S, стандартизацию работы, SMED и элементы всеобщего обслуживания оборудования [29, 30].

Перенос результатов Lean между предприятиями требует осторожности. Эффект зависит от типа продукции, масштаба процесса, уровня автоматизации и исходной организации производства; поэтому универсальные проценты сокращения цикла не являются корректным показателем. Фармацевтические кейс-исследования показывают, что Lean и подходы операционного совершенствования могут улучшать доступность оборудования и структуру обслуживания, однако результаты отдельных площадок нельзя автоматически экстраполировать на отрасль в целом [29].

Six Sigma дополняет Lean статистической логикой. Цикл DMAIC (Define-Measure-Analyze-Improve-Control) используется для формулирования проблемы, измерения исходного состояния, анализа причин вариабельности, внедрения изменений и последующего контроля [31]. Контрольные карты, показатели способности процесса Cp/Cpk, регрессионные модели и планирование эксперимента позволяют отличать случайную вариабельность от специальных причин и количественно оценивать состояние процесса [21, 22].

Lean и Six Sigma целесообразно рассматривать как взаимодополняющие, но не взаимозаменяемые подходы. Lean лучше выявляет потери и проблемы потока, тогда как Six Sigma требует достаточного объёма достоверных данных и подходит для задач, где существенна количественная оценка вариабельности. Их совместное применение имеет наибольший смысл после определения конкретной производственной проблемы, а не как формальная программа, одинаковая для всех участков [29-31].

Quality by Design, PAT и continued process verification

Quality by Design формирует научную основу разработки: целевой профиль качества продукта (QTPP) связывается с критическими показателями качества (CQA), критическими характеристиками материалов (CMA) и критическими параметрами процесса (CPP). Анализ рисков и планирование эксперимента используются для установления значимых факторов, их взаимодействий (рисунок 1) и диапазонов, в которых обеспечивается требуемое качество [1, 16-21]. Систематический обзор Grangeia и соавт. показывает, что в практических работах по QbD особенно часто применяются FMEA и различные варианты DoE, однако степень внедрения подхода в рутинное коммерческое производство остаётся неоднородной [18].

PAT в регуляторном понимании представляет собой систему проектирования, анализа и управления производством на основе своевременных измерений критических характеристик материалов, промежуточных продуктов и процессов. Поэтому PAT нельзя сводить к наличию датчика или быстрого лабораторного метода. Аналитический инструмент становится частью PAT только в контексте определённой стратегии контроля, модели интерпретации данных и правил принятия решений [7]. NIR- и Raman-спектроскопия являются типичными примерами технологий, которые могут применяться для мониторинга влажности, однородности смеси или иных атрибутов без разрушительного отбора проб [23, 24].

Continued process verification относится к третьей стадии жизненного цикла валидации процесса и предполагает получение и анализ данных в ходе

коммерческого производства для подтверждения того, что процесс сохраняет состояние контроля [6]. Это не противопоставление «разовой традиционной валидации», а продолжение lifecycle-подхода: знания, полученные при разработке и квалификации процесса, проверяются и уточняются на основании данных серий, трендов и изменений (рисунок 2).

Связь QbD, PAT и CPV функциональна, но не линейна. QbD может быть реализован без сложной on-line аналитики; PAT может применяться как часть стратегии контроля как в периодическом, так и в непрерывном производстве; данные PAT, в свою очередь, могут использоваться в CPV. Следовательно, схема «QbD → PAT → CPV» полезна как иллюстрация взаимосвязи, но не должна трактоваться как обязательная последовательность внедрения [1, 6, 7].

Непрерывное производство и управление процессом

Непрерывное производство (continuous manufacturing) предполагает непрерывную подачу материалов, их преобразование и вывод продукта в рамках интегрированной технологической системы. При этом непрерывный режим не отменяет понятие серии: ICH Q13 предусматривает регуляторно обоснованное определение партии/серии с учётом количества произведённого материала, времени производства либо иных установленных критериев [5].

Ключевая задача непрерывного процесса - прослеживаемость материала. Для этого используется распределение времени пребывания (residence time distribution, RTD), позволяющее оценивать распространение материала и возмущений по линии, определять переходные зоны и обосновывать решения о направлении продукта в основной поток или отводе (diversion). Обзоры и экспериментальные исследования показывают практическую роль RTD при смене лотов сырья и идентификации переходных состояний [25, 26].

Стратегия контроля непрерывного производства должна учитывать пусковые и остановочные режимы, отклонения подачи, накопление материала, прослеживаемость, PAT и правила управления несоответствующим потоком [5, 27, 28]. Под активным управлением процессом в данном контексте понимается автоматизированное корректирующее воздействие на технологический процесс на основе измеряемых параметров и заданных правил управления. Это могут быть feedback- и feed-forward-контуры, модельно-предиктивное управление либо другие алгоритмы, которые корректируют процесс на основании измеряемых параметров. Такие системы отличаются от real-time release testing: автоматическое регулирование процесса и принятие решения о выпуске продукта являются связанными, но не тождественными задачами.

Потенциальные преимущества непрерывного производства - уменьшение промежуточных запасов, гибкость масштабирования и более тесная интеграция контроля с процессом. Ограничения связаны с необходимостью устойчивой работы дозаторов и аналитических систем, корректного моделирования RTD, квалификации алгоритмов, управления данными и подготовки персонала. Поэтому выбор непрерывной схемы должен основываться на свойствах конкретного продукта и технологического процесса, а не на общем предположении о её превосходстве [5, 25-28].

Зрелость системы качества, культура качества, отклонения и CAPA

Организационные факторы определяют, насколько технические инструменты работают в реальном производстве. ICH Q10 связывает фармацевтическую систему качества с ответственностью руководства, управлением знаниями, управлением рисками, CAPA, системой изменений и анализом со стороны руководства [3]. Концепция зрелости управления качеством (Quality Management Maturity, QMM) развивает эту логику: внимание переносится с факта наличия процедур на способность организации устойчиво выявлять риски, использовать данные и поддерживать постоянное улучшение [34-36].

Эмпирические исследования культуры качества показывают связь между поведенческими и организационными характеристиками и зрелостью системы качества, однако сама культура остаётся сложным объектом измерения [32, 33]. Поэтому её корректнее оценивать через совокупность признаков - участие руководства, прозрачность сообщения об отклонениях, наличие целей улучшения, практику межфункционального анализа, обратную связь и использование показателей, - а не через один интегральный балл. Более поздние работы также предлагают структурированные индикаторы оценки культуры качества, что подтверждает продолжающееся развитие методологии [42].

Управление отклонениями и CAPA в такой системе служит механизмом обратной связи. Существенны не только сроки закрытия расследований, но и качество анализа причин, обоснованность действий и проверка их эффективности. Повторение сходных отклонений может быть сигналом недостаточной результативности принятых мер, однако само по себе не позволяет сделать вывод о «слабой системе качества» без анализа контекста. При аудите целесообразно оценивать тренды, качество расследований, своевременность и доказанность эффективности CAPA

в совокупности с другими данными системы качества [3, 12, 14].

Данные программ FDA по QMM и отраслевых исследований показывают, что зрелость качества рассматривается также в связи с устойчивостью производственных показателей и цепей поставок [34-37]. Вместе с тем эти наблюдения не дают основания ранжировать предприятия или методы оптимизации вне конкретной методики оценки. В рамках настоящего обзора QMM рассматривается как организационный слой, который определяет способность предприятия поддерживать технические улучшения и использовать их результаты.

Цифровизация и Pharma 4.0: данные как инфраструктура качества

В производственном контексте следует различать оцифровку отдельных данных, цифровизацию процессов и Pharma 4.0. Оцифровка переводит информацию в цифровой формат; цифровизация использует цифровые данные для выполнения и управления процессами; Pharma 4.0 предполагает более глубокую интеграцию оборудования, информационных систем, аналитики и организационных процессов в единую архитектуру [38]. Автоматизация, таким образом, может быть частью цифровизации, но не является её синонимом.

К технологиям, которые могут использоваться в Pharma 4.0, относятся MES, электронные производственные записи, LIMS, промышленные IoT-устройства, облачная аналитика, цифровые двойники и алгоритмы искусственного интеллекта. Практические исследования демонстрируют возможность объединения потоков данных от непрерывных пилотных линий и моделей в общей информационной среде [39]. Однако ценность таких решений определяется не количеством цифровых компонентов, а качеством данных, их контекстом и возможностью проследить происхождение и преобразование информации.

Data integrity остаётся одним из центральных ограничений цифровой модели. Требования ALCOA+ и регуляторные ожидания предполагают атрибутируемость, разборчивость, своевременность, оригинальность, точность, полноту, последовательность, сохранность и доступность данных. Обзоры инспекционных наблюдений показывают, что нарушения целостности данных могут возникать как на уровне процедур, так и на уровне конфигурации систем и управления доступом [10, 40]. Для компьютеризированных систем дополнительно необходимы управление жизненным циклом, валидация, разграничение прав, аудит-трейлы, резервное копирование и управление изменениями [13].

По мере интеграции систем возрастает значение совместимости данных и кибербезопасности. Взаимодействие устаревшего оборудования, лабораторных систем и производственных платформ требует стандартизированных интерфейсов и согласованной семантики данных; при этом подключённость расширяет поверхность киберриска. Работы по архитектуре производственных данных и обмену информацией показывают перспективность стандартизированных интерфейсов, но одновременно подчёркивают необходимость контроля доступа, проверки алгоритмов и управления изменениями [39, 41].

Искусственный интеллект и предиктивная аналитика целесообразны там, где существует достаточный объём репрезентативных данных и заранее определена задача: обнаружение аномалий, прогнозирование технического обслуживания, анализ трендов или поддержка принятия решений. Модель не должна подменять фармацевтическую оценку и установленную систему управления рисками. Для регулируемого производства существенны валидация исходных данных, прослеживаемость версий модели, критерии приемки и контроль изменений. В этой части Pharma 4.0 следует рассматривать как цифровой слой фармацевтической системы качества, а не как автономную управленческую концепцию.

Сравнительная модель интеграции подходов

Сопоставление рассмотренных подходов показывает, что они работают на разных уровнях и отвечают на разные управленческие вопросы. Таблица 1 разработана авторами по результатам настоящего обзора; числовое ранжирование методов не проводилось, поскольку исходные исследования неоднородны по объектам, дизайну и показателям эффективности.

Примечание: VSM (Value Stream Mapping) - картирование потока создания ценности; WIP (Work in Process) - незавершённое производство; OEE (Overall Equipment Effectiveness) - общая эффективность оборудования; DMAIC (Define-Measure-Analyze-Improve-Control) - цикл «определение-измерение-анализ-совершенствование-контроль»; SPC (Statistical Process Control) - статистическое управление процессами; Cp/Cpk - индексы способности процесса; DoE (Design of Experiments) - планирование эксперимента; QTPP (Quality Target Product Profile) - целевой профиль качества продукта; CQA (Critical Quality Attributes) - критические показатели качества; CMA (Critical Material Attributes) - критические

характеристики материалов; CPP (Critical Process Parameters) - критические параметры процесса; NIR (Near-Infrared Spectroscopy) - ближняя инфракрасная спектроскопия; RTRT (Real-Time Release Testing) - выпуск продукции на основе испытаний в реальном времени; RTD (Residence Time Distribution) - распределение времени пребывания; QMM (Quality Management Maturity) - зрелость системы управления качеством; PQS (Pharmaceutical Quality System) - фармацевтическая система качества; CAPA (Corrective and Preventive Actions) - корректирующие и предупреждающие действия; MES (Manufacturing Execution System) - система управления производственными операциями; eBR (electronic Batch Record) - электронная производственная запись серии; LIMS (Laboratory Information Management System) - лабораторная информационная система; IIoT (Industrial Internet of Things) - промышленный интернет вещей; AI/ML (Artificial Intelligence/Machine Learning) - искусственный интеллект и машинное обучение; API (Application Programming Interface) - программный интерфейс приложения.

Сравнительная модель не предполагает, что предприятие должно внедрять все подходы одновременно. На этапе разработки приоритетными могут быть QbD и управление рисками; для действующего процесса - SPC, CPV и целевые Lean/Six Sigma-проекты; при переходе к непрерывной схеме возрастает значение RTD, PAT и автоматизированного управления. Pharma 4.0 создаёт инфраструктуру для объединения этих данных, но её результативность зависит от зрелости фармацевтической системы качества.

С практической точки зрения интеграция целесообразна тогда, когда между инструментом и производственной проблемой существует понятная причинная связь. Например, увеличение времени выпуска серии не следует автоматически решать с помощью цифровой платформы: сначала необходимо определить, связано ли оно с ожиданием результатов контроля, переналадками, документацией или вариабельностью процесса. Только после этого выбирается соответствующий инструмент и показатель оценки результата.

Ограничения обзора

Настоящая работа является нарративным, а не систематическим обзором. Она не включает метаанализ и не позволяет количественно ранжировать рассматриваемые подходы по эффективности. Источники различаются по типу - от регуляторных документов и методологических руководств до обзоров и единичных производственных кейсов, поэтому прямое сопоставление числовых результатов ограничено. Кроме того, часть концепций быстро развивается, особенно в области Pharma 4.0, управления данными и цифровых алгоритмов; отдельные технологические решения могут изменяться быстрее, чем нормативная практика. Сделанные выводы следует рассматривать как аналитическую рамку для выбора и сочетания инструментов, а не как универсальный алгоритм внедрения.

Заключение

Оптимизация фармацевтического производства представляет собой совокупность задач разного уровня, поэтому сведение Lean, Six Sigma, QbD, PAT, CPV, непрерывного производства и Pharma 4.0 к одной последовательной схеме методологически неоправданно. Lean и Six Sigma преимущественно работают с операционным потоком и вариабельностью; QbD формирует знания и стратегию контроля; PAT и CPV поддерживают наблюдение за процессом и подтверждение состояния контроля; непрерывное производство требует отдельной архитектуры прослеживаемости и управления материалом; QMM и культура качества определяют организационную способность поддерживать улучшения; Pharma 4.0 обеспечивает цифровую интеграцию данных.

Совместное применение этих подходов оправдано при наличии трёх условий: чётко сформулированной производственной задачи, достоверных данных и зрелой фармацевтической системы качества. Именно эти условия, а не количество внедрённых инструментов, определяют практическую ценность оптимизации. Предложенная сравнительная матрица может использоваться при выборе методов для конкретного этапа жизненного цикла и при планировании внутреннего аудита, CAPA и программ непрерывного улучшения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Кузьмина В. В., Кузьмина Р. В., Кизатова М. Ж., Рахимова Н. А., Шарипова О. Ф. - концепция исследования, разработка методологии обзора, поиск и анализ научной литературы, интерпретация полученных данных, подготовка первоначального варианта рукописи, критическое редактирование и утверждение окончательной версии статьи.

Все авторы прочитали и согласились с окончательной версией рукописи. Авторы заявляют, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении у других издателей.

Финансирование

Исследование не имело внешнего финансирования.

Заявление о доступности данных

Настоящая работа является нарративным обзором литературы. В рамках исследования новые клинические или экспериментальные количественные данные не собирались. Материалы, использованные для анализа и формирования выводов, представлены в цитируемых источниках литературы.

Сведения об авторах

Кузьмина В. В. - магистрант 2 курса образовательной программы «Фармация», Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: woody.adolescent@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0003-5656-0568.

Кузьмина Р. В. - магистрант 2 курса образовательной программы «Фармация», Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: kruslana20031411@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-5559-0226.

Кизатова М. Ж. - доктор технических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: kizatova@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-7410.

Рахимова Н. А. - докторант 3 курса образовательной программы 8D10102 «Фармация», Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: nargiz02@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4950-9951.

Шарипова Ольга Фридовна - научный сотрудник Центра фармации и фармакологии Научно-технологического парка, Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. E-mail: sharipova.o@kaznmu.kz. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-9829-0991.

Литература

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.

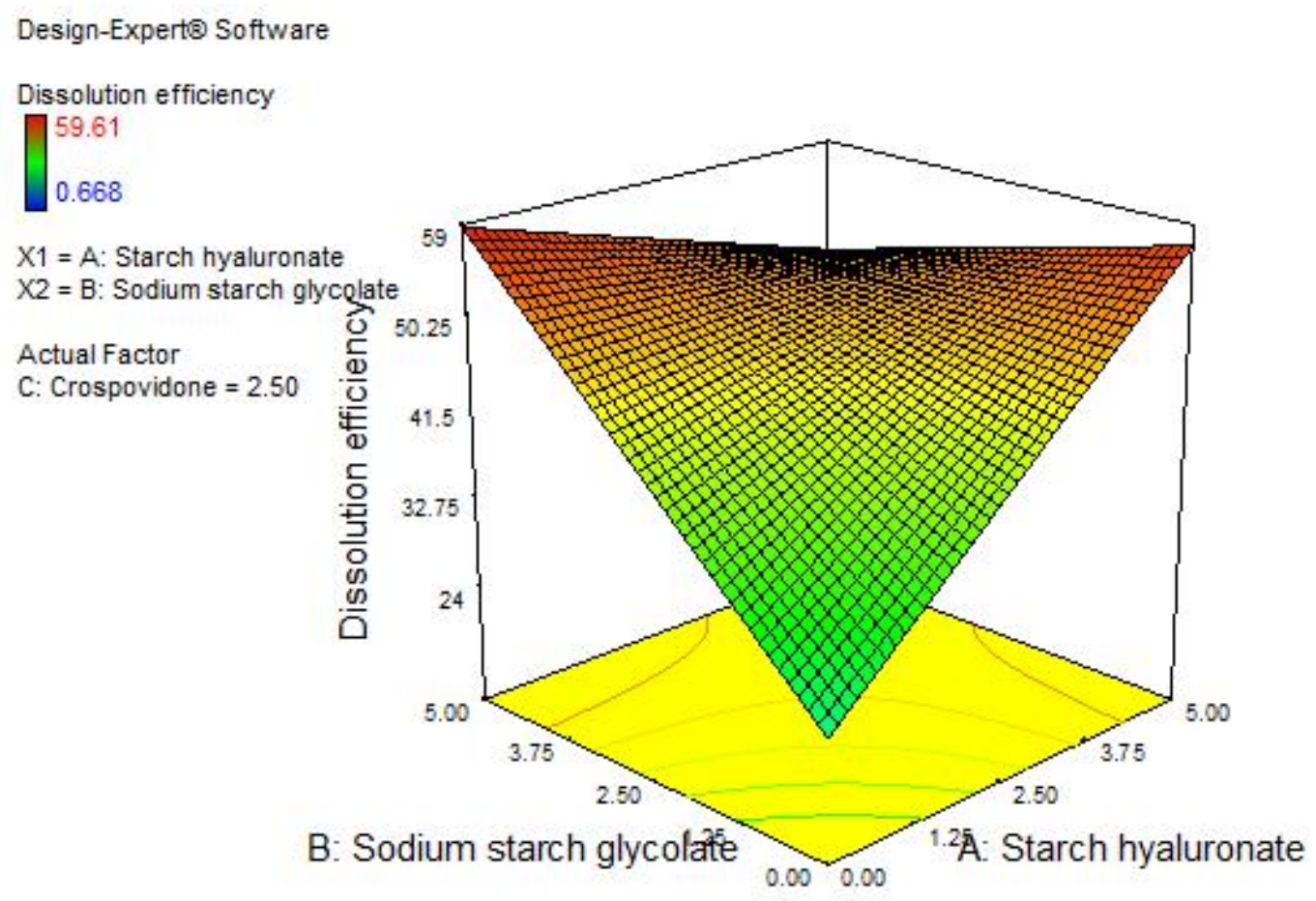
41. Anderson C, Algorri M, Abernathy MJ. Real-time algorithmic exchange and processing of pharmaceutical quality data and information. Int J Pharm. 2023;645:123342. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123342.

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.

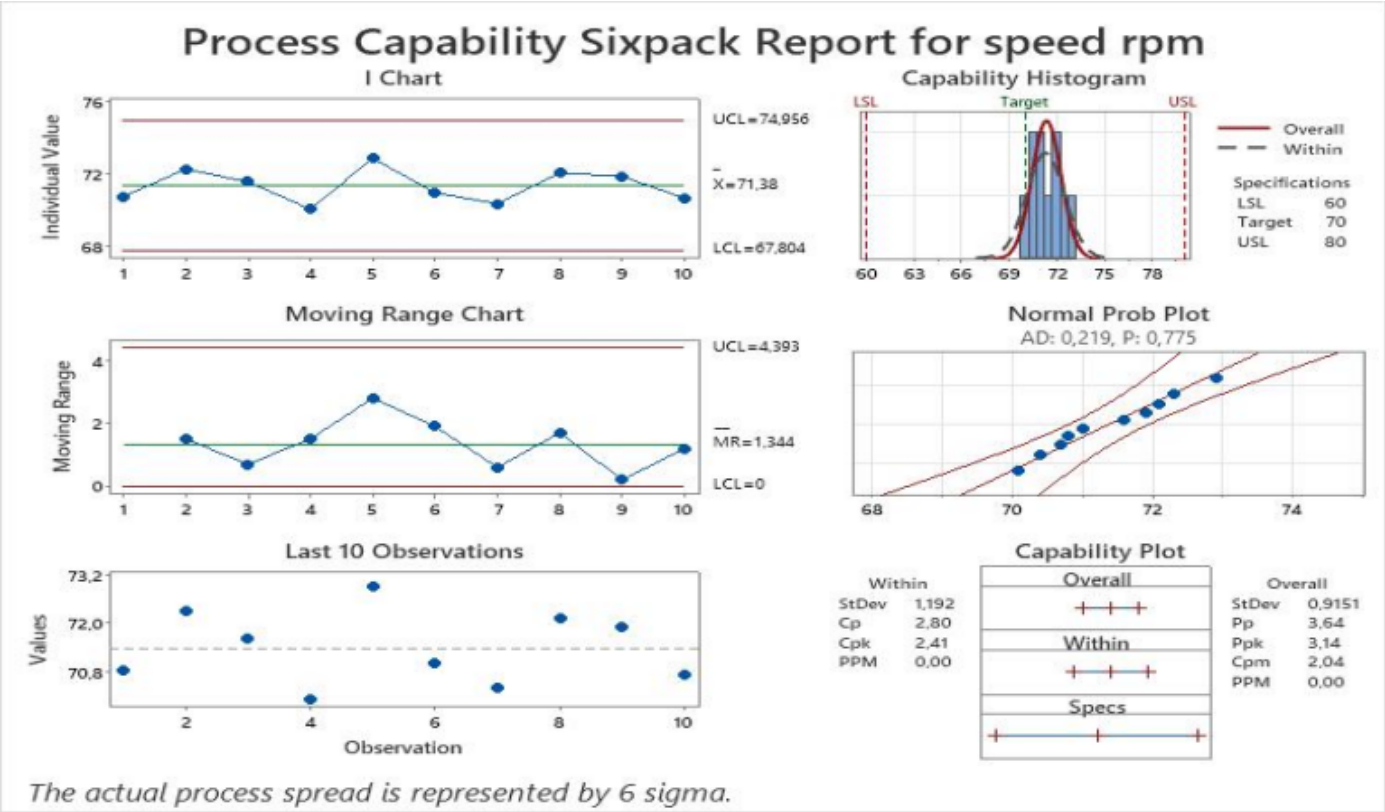
44. Kusuma A, Kumar R S. Optimization of fast-dissolving tablets of carvedilol using 2^3 factorial design. Int J App Pharm. 2024;16(1):98-107. doi:10.22159/ijap.2024v16i1.49535.

Рисунок 1 - Трёхмерная поверхность отклика с контурной проекцией, полученная методом планирования эксперимента (Design of Experiments, DoE), демонстрирующая совместное влияние двух факторов на показатель качества [44]



Подписи графика: dissolution efficiency - эффективность растворения; starch hyaluronate - гиалуронат крахмала; sodium starch glycolate - натрия крахмалгликолят; crospovidone - кросповидон; actual factor - фиксированный фактор. Источник: Kusuma A., Kumar R. S. (2024), рис. 13, правая панель [44]. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i1.49535. CC BY 4.0. Воспроизведено из предоставленной рукописи; данные не изменены.

Рисунок 2 - Пример отчёта Process Capability Sixpack для оценки стабильности и способности процесса по параметру скорости вращения (составлено авторами)



Перевод подписей: Process Capability Sixpack Report for speed rpm - комплексный отчёт о способности процесса по скорости вращения, об/мин; I Chart - карта индивидуальных значений; Moving Range Chart - карта скользящего размаха; Last 10 Observations - последние 10 наблюдений; Capability Histogram - гистограмма способности процесса; Normal Prob Plot - график проверки нормальности; Capability Plot - график способности процесса; Individual Value / Values - индивидуальное значение / значения; Moving Range - скользящий размах; Observation - наблюдение; Overall - общая оценка; Within - внутригрупповая оценка; Specifications / Specs - границы допуска; Target - целевое значение; UCL / LCL - верхняя / нижняя контрольная граница; USL / LSL - верхняя / нижняя граница допуска; StDev - стандартное отклонение; PPM - число несоответствий на миллион. Фактический разброс процесса представлен величиной 6σ. Статистические обозначения и числовые данные сохранены.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика подходов к оптимизации фармацевтического производства

Подход	Основная цель	Объект управления	Ключевые инструменты	Показатели / данные	Основные ограничения	Место в фармацевтической системе качества
Lean	Снижение потерь и упорядочение потока	Последовательность операций, ожидания, запасы, переналадки	VSM, 5S, SMED, стандартизированная работа [29, 30]	Lead time, WIP, время переналадки, OEE	Сам по себе не ориентирован на количественную статистическую оценку вариабельности; эффект зависит от исходного процесса	Операционная эффективность и организация потока
Six Sigma	Снижение вариабельности и дефектов	Параметры и результаты процесса	DMAIC, SPC, Cp/Cpk, регрессия, DoE	Вариабельность, способность процесса, частота дефектов	Требует достаточных и корректных данных; чувствителен к постановке задачи	Статистически обоснованное совершенствование процесса
QbD	Проектирование качества и понимание процесса	QTPP, CQA, CMA, CPP	Управление рисками, DoE, design space, стратегия контроля	Связи «фактор-ответ», диапазоны параметров, риски	Ресурсоёмкость разработки; необходимость экспериментальных данных	Разработка и управление знаниями на протяжении жизненного цикла
PAT	Своевременное измерение и поддержка управления	Критические характеристики материалов и процесса	NIR, Raman, хемометрика, process analyzers	Тренды, CQA/CPP-прокси, модели	Калибровка и сопровождение моделей; интеграция оборудования	Мониторинг и элемент стратегии контроля; поддержка RTRT при обосновании
CPV	Подтверждение состояния контроля в коммерческом производстве	Долгосрочная стабильность валидированного процесса	Trending, SPC, анализ серий и отклонений	Дрейф, вариабельность, способность процесса	Зависимость от качества и сопоставимости данных	Третья стадия lifecycle валидация процесса
Непрерывное производство	Интегрированный поток и управление материалом	Поток материала и переходные состояния	RTD, PAT, feeder control, diversion strategy	RTD, массовый баланс, параметры переходов, выход	Прослеживаемость, start-up/shutdown, batch definition, сложность контроля	Архитектура производства и стратегия контроля

Подход	Основная цель	Объект управления	Ключевые инструменты	Показатели / данные	Основные ограничения	Место в фармацевтической системе качества
QMM / культура качества	Повышение организационной зрелости и проактивности	Управление, поведение, процессы PQS	Management review, metrics, CAPA, audit, improvement systems	Повторные отклонения, CAPA effectiveness, quality metrics	Сложность стандартизированной оценки культуры; контекстная зависимость	Организационная основа результативности PQS
Pharma 4.0	Интеграция данных и цифровая поддержка решений	Данные, информационные и киберфизические системы	MES, eBR, LIMS, IIoT, AI/ML, digital twin, API	Полнота и своевременность данных, latency, predictive performance	Целостность данных, кибербезопасность, interoperability, валидация	Цифровой слой, связывающий производство и систему качества