әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
Химия және химиялық технология факультеті
Органикалық заттар , табиғи қоспалар мен полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасы

«Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау» пәні бойынша

2-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасына қойылатын нормативтік және фармакопеялық талаптар

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Жоспар:

1. Нормативтік реттеудің маңызы
2. Негізгі ұлттық және халықаралық нормативтік құжаттар
3. Фармакопеялық мақалалардың құрылымы
4. Полимерлі қосалқы заттардың сапа талаптары
5. Спецификация және қабылдау критерийлері
6. GMP және сапаны қамтамасыз ету
7. Тәуекелдерді басқару
8. Полимерлі препараттардың негізгі сапа көрсеткіштері
9. Нормативтік талаптардың препараттың өмірлік циклiндегі рөлі

Неліктен нормативтік талаптар қажет?

Препараттың сапалы екенін қалай анықтаймыз?



Өлшенген нәтиже талаппен салыстырылуы керек.

Нормативтік құжат

Нормативтік құжат - дәрілік заттар мен препараттарға қойылатын **белгіленген талаптарды** қамтитын ресми құжат.

- ❖заңнамалық құжаттар;
- ❖техникалық регламенттер;
- ❖фармакопеялар;
- ❖GMP талаптары;
- ❖стандарттар;
- ❖спецификациялар.



Қызметтері:
Талаптарды белгілеу
↓
сапаны біріздендіру (унификация)
↓
сәйкестікті бағалау

Фармацевтикалық сапаның нормативтік негізі

Құжат	Қолданылу деңгейі	Негізгі мақсаты
ҚР Мемлекеттік фармакопеясы	Қазақстан	Фармакопеялық сапа талаптары
Фармакопея ЕАЭО	ЕАЭО	Ортақ фармакопеялық талаптар
Ph. Eur.	Еуропа және халықаралық қолдану	Дәрілік заттарды стандарттау
USP–NF	АҚШ және халықаралық	Сапа стандарттары
ICH нұсқаулықтары	Халықаралық	Сапа, қауіпсіздік және тиімділікті үйлестіру

Қазақстандағы дәрілік заттардың сапасын бағалау ұлттық және ЕАЭО талаптарымен байланысты.

Фармакопея дегеніміз не?

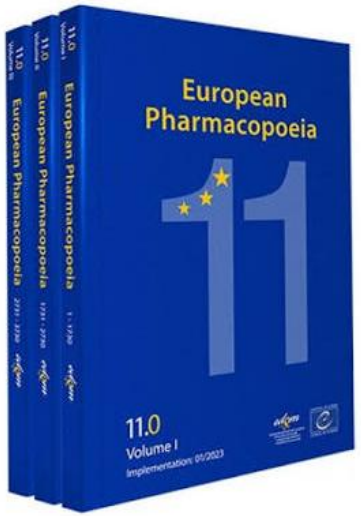
ФАРМАКОПЕЯ - дәрілік заттардың сапасын бағалауға арналған ресми талаптар мен стандартталған сынау әдістерінің жинағы.

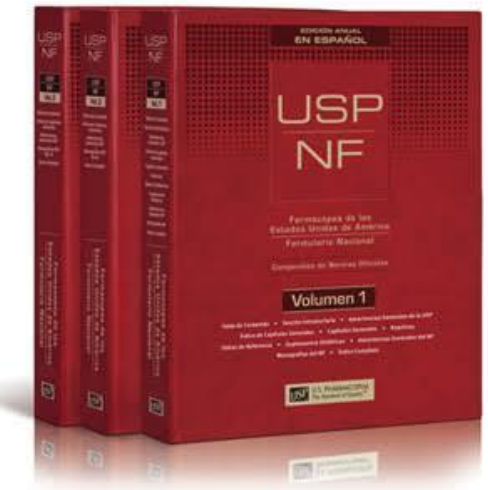
Салыстыру критерийі	ҚР Мемлекеттік фармакопеясы	🌐 Фармакопея ЕАЭО
Мәртебесі	Қазақстанның **ұлттық фармакопеясы**	ЕАЭО-ның **өңірлік фармакопеясы**
Қабылдануы	**2008 ж.**; I басылымы 2008–2009 жж.	**2020 ж. №100 шешім**; 2021 ж. қолданысқа енгізілді
Негізгі мақсаты	Қазақстандағы дәрілік заттардың сапасына қойылатын талаптарды белгілеу	ЕАЭО елдерінде дәрілік заттардың сапасын бағалаудың **бірыңғай тәсілін** қалыптастыру
Жалпы фармакопеялық мақалалар	✓ Жалпы талаптар, әдістер, реактивтер, стандартты үлгілер, қаптама	✓ Жалпы талаптар, талдау әдістері, биологиялық және микробиологиялық сынақтар, реактивтер, қаптама
Жеке фармакопеялық мақалалар	✓ Субстанциялар, дәрілік өсімдік шикізаты, дәрілік препараттар, вакциналар және т.б.	✓ Субстанциялар, дәрілік препараттар және басқа фармацевтикалық объектілер
Дәрілік түрлерге талаптар	✓	**✓ Кеңейтілген жалпы мақалалар**
Қаптамаға талаптар	✓	✓ Бастапқы қаптама материалдарына қойылатын талаптар
Функционалдық сипаттамалар	Ұлттық және үйлестірілген талаптар шеңберінде	**Қосымша заттардың функционалдық сипаттамаларын бағалау қарастырылған**
Ұлттық мазмұн	**✓ Ұлттық фармакопеялық мақалалар бар**	— Ортақ ЕАЭО талаптарына бағытталған
Халықаралық үйлестіру	Еуропалық фармакопея — базалық фармакопея; сондай-ақ басқа жетекші фармакопеялармен үйлестіру	ЕАЭО елдерінің фармакопеялық талаптарын үйлестіру
Қолданылу аясы	**Қазақстан Республикасы**	**ЕАЭО мемлекеттері**

Ph. Eur., USP және ICH: айырмашылығы

Құжат	Негізгі рөлі
Ph. Eur.	Фармакопеялық стандарттар және сынау әдістері
USP–NF	Дәрілік заттар мен қосалқы заттардың сапа стандарттары
ICH (Адамға қолданылатын дәрілік заттарға қойылатын техникалық талаптарды үйлестіру жөніндегі халықаралық кеңес)	Сапа, қауіпсіздік және тиімділік бойынша үйлестірілген нұсқаулықтар

Фармакопея → стандарттар мен сынау әдістері
ICH → халықаралық үйлестіру және ғылыми-регуляторлық нұсқаулықтар







ICH сапа бойынша нұсқаулықтары (ICH Quality Guidelines)

ICH құжаты	Негізгі бағыты
Q1A–Q1F	Тұрақтылықты зерттеу
Q2	Аналитикалық әдістерді валидациялау
Q3A–Q3D	Қоспалар
Q4A–Q4B	Фармакопеялар және фармакопеялық үйлестіру
Q5A–Q5E	Биотехнологиялық өнімдердің сапасы
Q6A–Q6B	Спецификациялар
Q7	Тиісті өндірістік практика (GMP)
Q8	Фармацевтикалық әзірлеу
Q9	Сапа тәуекелдерін басқару
Q10	Фармацевтикалық сапа жүйесі
Q11	Дәрілік субстанцияларды әзірлеу және өндіру
Q12	Өнімнің өмірлік циклін басқару
Q13	Дәрілік субстанциялар мен препараттарды үздіксіз өндіру
Q14	Аналитикалық әдістемелерді әзірлеу

ICH Q-нұсқаулықтары дәрілік заттардың сапасын әзірлеу, өндіру, бақылау және өмірлік циклінің әртүрлі кезеңдеріндегі халықаралық үйлестірілген тәсілдерді белгілейді.

Фармакопеялық мақала: нақты мысал

ГФ РК II томындағы фармакопеялық мақала гипромеллоза және оның химиялық табиғатын — **ішінара О-метилденген және О-(2-гидроксипропилденген целлюлоза** екенін сипаттайды және идентификация мен сынақтарды қамтиды.

ГИПРОМЕЛЛОЗА

Hypromellosum

HYPROMELLOSE

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) является частично *О*-метилированной и *О*-(2-гидроксипропилированной) целлюлозой.

СВОЙСТВА

Описание. Белый, желтовато-белый или серовато-белый порошок или гранулы, гигроскопичная после высушивания.

Растворимость. Практически не растворима в горячей воде, ацетоне, этаноле и толуоле. Растворяется в холодной воде с образованием коллоидного раствора.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Нагревают 10 мл раствора S на водяной бане при постоянном помешивании. При температуре выше 50 °С раствор становится мутным или образуется рыхлый осадок. При охлаждении раствор снова становится прозрачным.

B. К 10 мл раствора S прибавляют 0.3 мл *кислоты уксусной разбавленной* P и 2.5 мл раствора 100 г/л *кислоты таннновой* P; образуется рыхлый осадок желтовато-белого цвета, растворяющийся в *растворе аммиака разбавленного* P1.

C. 1 г субстанции тщательно смешивают с 2 г тонко измельченного *марганца сульфата* P в пробирке длиной около 160 мм. В верхнюю часть пробирки на глубину 2 см вводят полоску фильтровальной бумаги, пропитанной свежеприготовленной смесью 20 % *(об/об)* раствор *диэтаноламина* P - раствор 50 г/л *натрия нитропруссида* P, с pH около 9.8, доведенным *1 М кислотой хлороводородной* (1:11). Пробирку погружают на 8 см в силиконово-масляную баню с температурой от 190 °С до 200 °С; фильтровальная бумага становится синей в течение 10 мин. Параллельно проводят контрольный опыт.

D. 0.2 г субстанции полностью растворяют, без нагревания, в 15 мл 70 % *(м/м)* раствора *кислоты серной* P. Раствор при перемешивании вливают в 100 мл ледяной *воды* P и доводят ледяной *водой* P до объема 250 мл. В пробирке, при охлаждении в ледяной воде, тщательно смешивают 1 мл полученного раствора с 8 мл *кислоты серной* P, прибавляемой по каплям. Нагревают на водяной бане в течение 3 мин (точное время) и немедленно охлаждают в ледяной воде. Во время охлаждения к смеси осторожно добавляют 0.6 мл *раствора нитрата натрия* P2, хорошо перемешивают, оставляют при температуре 25 °С; немедленно появляется розовый цвет, который становится фиолетовым в течение 100 мин.

E. 1 мл раствора S помещают на стеклянную пластинку. После испарения воды образуется тонкая пленка.

F. 0.5 г субстанции не растворяются в 10 мл *толуола* P и в 10 мл *этанола* P.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Количество субстанции, эквивалентное 1.0 г высушенного вещества, при перемешивании частями вносят в 50 г *воды, свободной от углерода диоксида*, P и нагревают до 90 °С. После охлаждения массу раствора доводят до 100 г *водой, свободной от углерода диоксида*, P и перемешивают до полного растворения.

Прозрачность раствора *(2.2.1)*. Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения III.

Цветность раствора *(2.2.2, метод II)*. Окраска раствора S не должна быть интенсивнее раствора сравнения Y_6.

pH *(2.2.3)*. От 5.5 до 8.0. Измеряют pH раствора S.

Вязкость. Количество субстанции, эквивалентное 6.00 г высушенного вещества, при перемешивании частями вносят в 150 г *воды* P и нагревают до 90 °С. Перемешивают мешалкой пропеллерного типа в течение 10 мин. Колбу помещают в ледяную баню, продолжают перемешивание и оставляют в ледяной бане в течение 40 мин до полного растворения. Массу раствора доводят до 300 г и центрифугируют для удаления попавшего в раствор воздуха. Температуру раствора доводят до 20±0.1 °С. Вязкость *(2.2.10)* определяют ротационным вискозиметром со скоростью сдвига 10 $с^{-1}$ при температуре 20 °С. Вязкость должна быть не менее 75 % и не более 140 % от значения, указанного на этикетке.

Хлориды *(2.4.4)*. Не более 0.5 %. 1 мл раствора S доводят *водой* P до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы *(2.4.8, метод C)*. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 $млн^{-1}$). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл *стандартного раствора свинца* (*10 $млн^{-1}$ Pb^{2+}*) P.

Потеря в массе при высушивании *(2.2.32)*. Не более 10.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

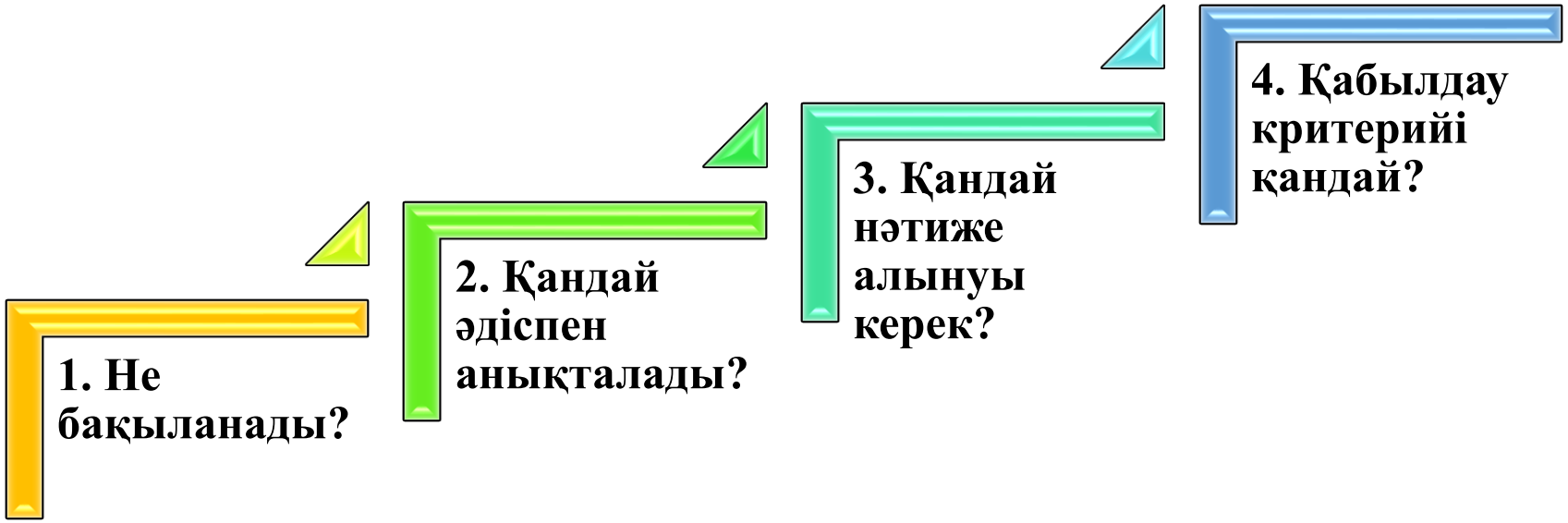
Сульфатная зола *(2.4.14)*. Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывается вязкость в миллипаскаль-секундах для 2 % *(м/м)* раствора.

Стерильность *(2.6.1)*. Если субстанция предназначена для производства глазных лекарственных форм без последующей подходящей процедуры стерилизации, она должна выдерживать испытания на стерильность.

Фармакопеялық мақала қалай оқылады?



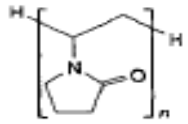
Сапа көрсеткіші → әдіс → нәтиже → критерий

Нақты фармакопеялық мысал: Повидон

ПОВИДОН

Povidonum

POVIDONE



$C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n$

α-Гидро-ω-гидрополи[1-(2-оксопирролидин-1-ил)этилен], который состоит из линейных полимеров 1-этенилпирролидин-2-она. Субстанция содержит не менее 11.5 % и не более 12.8 % азота (N; *A*, 14.01) в пересчете на безводное вещество. Разные типы повидона характеризуются их вязкостью в растворе, выраженной как величина *K*. Величина *K* повидона должна быть не менее 85.0 % и не более 115.0 % от номинального значения, если она имеет номинальное значение 15 или меньше. Если величина *K* повидона имеет номинальное значение или среднее значение указанного интервала номинальных величин *K* больше 15, величина *K* должна быть не менее 90.0 % и не более 108.0 % от номинального значения или среднего значения.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок или пластинки белого или желтовато-белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, 96 % спирте и метаноле, мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, E.

Вторая идентификация: B, C, D, E.

A. Инфракрасный спектр поглощения (*2.2.24*) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК повидона*. Определение проводят, используя 4 *мг* субстанции и 4 *мг СО ГФ РК повидона*, предварительно высушенных при температуре 105 °С в течение 6 ч.

B. К 0.4 мл раствора S1, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 10 *мл воды Р*, 5 *мл кислоты хлороводородной разбавленной Р* и 2 мл *раствора калия дихромата Р*; образуется оранжево-желтый осадок.

C. К 1 мл раствора S1 прибавляют 0.2 *мл раствора диметиламинобензальдегида Р1* и 0.1 мл *кислоты серной Р*; появляется розовое окрашивание.

D. К 0.1 мл раствора S1 прибавляют 5 *мл воды Р* и 0.2 мл *0.05 М раствора йода*; появляется красное окрашивание.

E. Субстанция легко растворима в *воде Р*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Субстанцию добавляют в воду небольшими порциями при перемешивании с помощью магнитной мешалки.

Раствор S1. 2.5 г субстанции растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Субстанцию добавляют в воду небольшими порциями при перемешивании с помощью магнитной мешалки.

Прозрачность раствора (*2.2.1*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*2.2.2, метод II*). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски растворов сравнения B_6, BY_6 или R_6.

pH (*2.2.3*). pH раствора S должен быть от 3.0 до 5.0 для субстанции с номинальным значением величины *K*, которая не превышает 30. pH раствора S должен быть от 4.0 до 7.0 для субстанции с номинальным значением величины *K*, которая превышает 30.

Вязкость, выраженная значением величины *K*. Для субстанции с номинальным значением величины *K*, менее или равной 18, используют раствор с концентрацией 50 г/л; более 18 и менее или равной 95, используют раствор с концентрацией 10 г/л; более 95, используют раствор с концентрацией 1.0 г/л. Вязкость (*2.2.9*) раствора определяют через 1 ч после приготовления при температуре 25 °С, используя вискозиметр № 1 с минимальным временем вытекания 100 с.

Величину *K* рассчитывают по формуле:

$$\frac{1.5 \cdot \log\eta - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{\sqrt{300c \cdot \log\eta + (c + 1.5 \cdot c \cdot \log\eta)^2}}{0.15 \cdot c + 0.003 \cdot c^2},$$

где

c - концентрация субстанции в пересчете на сухое вещество в г/100 мл;

η - вязкость раствора, измеренная относительно *воды Р*.

Альдегиды. Не более 0.05 % (500 млн$^{-1}$) в пересчете на ацетальдегид.

Испытуемый раствор. 1.0 г субстанции растворяют в *фосфатном буферном растворе с pH 9.0 Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Закрывают колбу, нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч и выдерживают до охлаждения.

Раствор сравнения. 0.140 г *ацетальдегида аммиака тримера тригидрата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 200.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят *фосфатным буферным раствором с pH 9.0 Р* до объема 100.0 мл.

В три одинаковые спектрофотометрические кюветы с толщиной слоя 1 см помещают отдельно 0.5 мл испытуемого раствора, 0.5 мл раствора сравнения и 0.5 мл *воды Р* (контрольный раствор). В каждую кювету прибавляют 2.5 мл *фосфатного буферного раствора с pH 9.0 Р*, 0.2 мл *раствора никотинамида аденина динуклеотида Р*, перемешивают и плотно закрывают. Кюветы выдерживают при температуре 22 ± 2 °С в течение 2-3 мин и измеряют оптическую плотность (*2.2.25*) каждого раствора при длине волны 340 *нм*, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

В каждую кювету добавляют 0.05 мл *раствора альдегиддегидрогеназы Р*, перемешивают и плотно закрывают. Кюветы выдерживают при температуре 22 ± 2 °С в течение 5 мин и измеряют оптическую плотность (*2.2.25*) каждого раствора при длине волны 340 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

Содержание альдегидов (*X*) рассчитывают по формуле:

423

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают номинальное значение величины *K*.

ПРИМЕСИ



A. R = CH = CH_2: 1-этенилпирролидин-2-он (1-винилпирролидин-2-он);

B. R = H: пирролидин-2-он (2-пирролидон).

Сапа көрсеткіші	**Мысал**
Сәйкестендіру	IR және басқа сынақтар
Азот мөлшері	химиялық құрам
K-мәні	полимердің молекулалық сипаттамасы
Альдегидтер, Құмырсқа қышқылы және т.б.	қоспаларды бақылау қоспа
pH	физика-химиялық қасиет
Ерітінді мөлдірлігі	физикалық қасиет

Фармакопея базалық сапа талаптарын қамтиды.

Препараттың функционалдық мақсатына қосымша критикалық сипаттамалар пайда болады.

Мысал:
Гипромеллоза



Фармакопеялық бақылау:

- сәйкестендіру
- тазалық
- тұтқырлық
- басқа сынақтар

Егер гипромеллоза бақыланатын босап шығу матрицасы ретінде қолданылса, онда препарат үшін қосымша маңызды:

- ісіну
- гель қабаты
- дәрілік заттың босап шығуы

Нәтиже:

Препараттың функционалдық қасиеттері және емдік тиімділігі қамтамасыз етіледі.

Қосалқы заттың сапасы мен дайын дәрілік препараттың сапасы — бірдей ұғым емес.

Қосалқы зат (гипромеллоза) – фармакопея бойынша сапасы бағаланады.

Формуляция және технология – функционалдық сипаттамалар анықталады.

Дайын препарат – тұрақтылығы, босап шығуы және басқа қасиеттері бақыланады.

Науқас үшін – тиімділік, қауіпсіздік және сапа қамтамасыз етіледі.

Спецификация дегеніміз не?

Көрсеткіш	**Әдіс**	**Қабылдау критерийі**
pH	pH-метрия	белгіленген диапазон
Тұтқырлық	вискозиметрия	белгіленген шек
Мөлшері	HPLC	белгіленген диапазон
Микробиологиялық тазалық	фармакопеялық әдіс	белгіленген талап

Спецификация - нақты препарат үшін сапаны бақылаудың практикалық негізі

Фармакопея және спецификация

	Фармакопея	Спецификация
Кім әзірлейді?	Фармакопеялық орган / уәкілетті ұйым	**Дәрілік препаратты өндіруші**
Мақсаты	Жалпы және жеке фармакопеялық талаптарды белгілеу	**Нақты препараттың сапасын бақылау талаптарын белгілеу**
Не қамтиды?	Сапа көрсеткіштері, стандартталған сынау әдістері	Сапа көрсеткіштері + қабылдау критерийлері + сынау әдістеріне сілтемелер
Негізі	Фармакопеялық стандарттар	Фармакопея + нормативтік талаптар + препаратты әзірлеу және тұрақтылық деректері
Қолданылуы	Кең ауқымды фармацевтикалық объектілерге	**Нақты дәрілік препаратқа**
Бекіту / келісу	Фармакопеяның белгіленген тәртібі бойынша	**Мемлекеттік сараптама / уәкілетті орган арқылы**

Фармакопея — талаптардың нормативтік көзі.
Спецификация — нақты өнімге қолданылатын сапа талаптарының жиынтығы.

Фармакопея және спецификация

Кім не істейді?

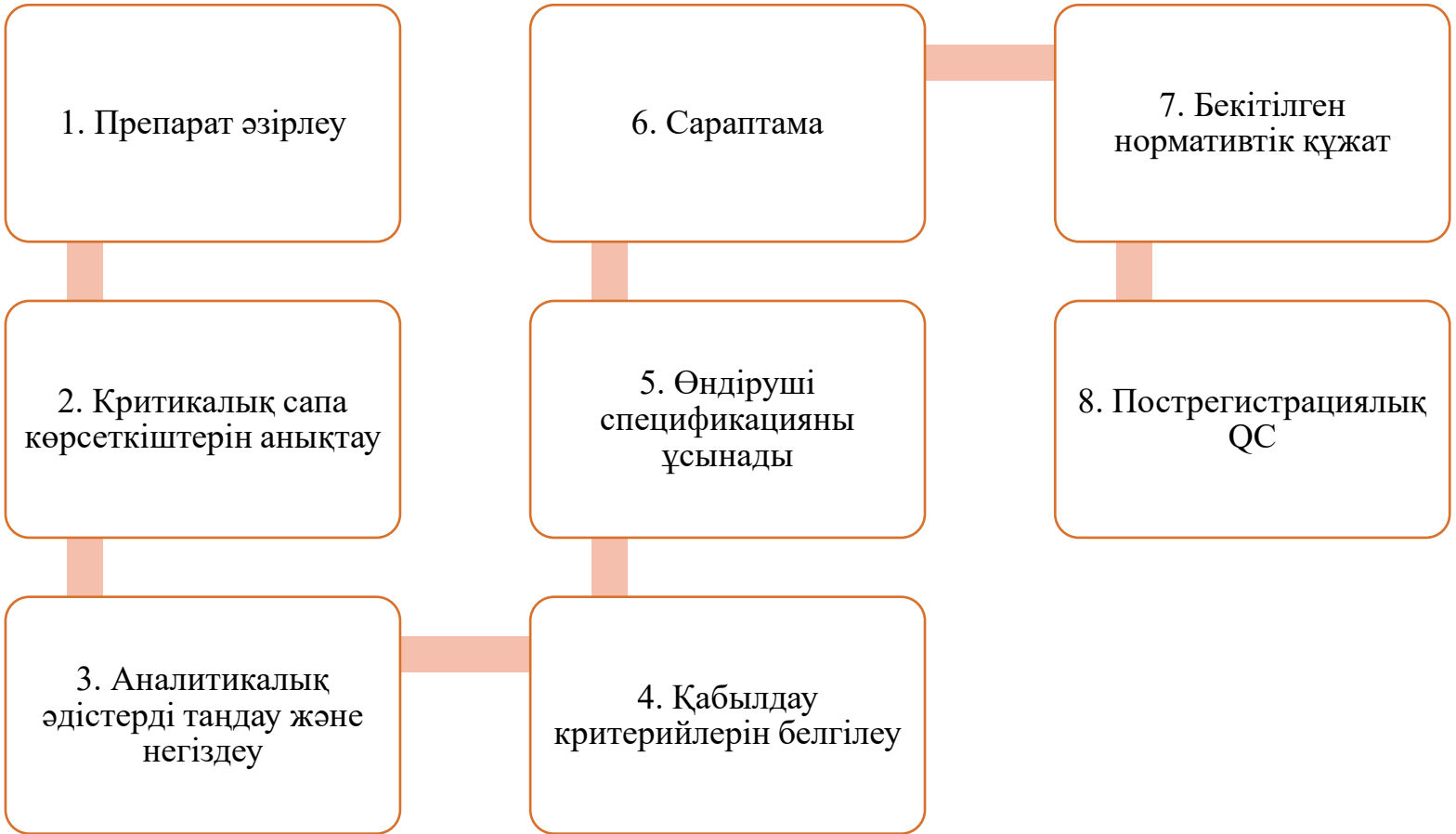
Фармакопеялық орган - фармакопеялық талаптарды әзірлейді

Өндіруші - нақты препараттың спецификациясын әзірлейді

QC зертханасы - бекітілген әдістер бойынша сынақ жүргізеді

Сараптама / уәкілетті орган - нормативтік құжат пен сапа талаптарын бағалайды және тиісті тәртіппен бекітеді/келіседі

Спецификация қалай қалыптасады?



GMP (тиісті өндірістік практика) және сапа жүйесіндегі құжаттама

GMP -дәрілік препараттарды белгіленген сапа талаптарына сәйкес тұрақты өндіру және олардың сапасын бақылауды қамтамасыз ететін жүйе.

- **ЕАЭО: ЕЭК Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы №77 шешімі**
  «Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практикасы қағидалары»
- **ҚР: Қазақстан Республикасының тиісті фармацевтикалық практикалары жөніндегі қағидалары**

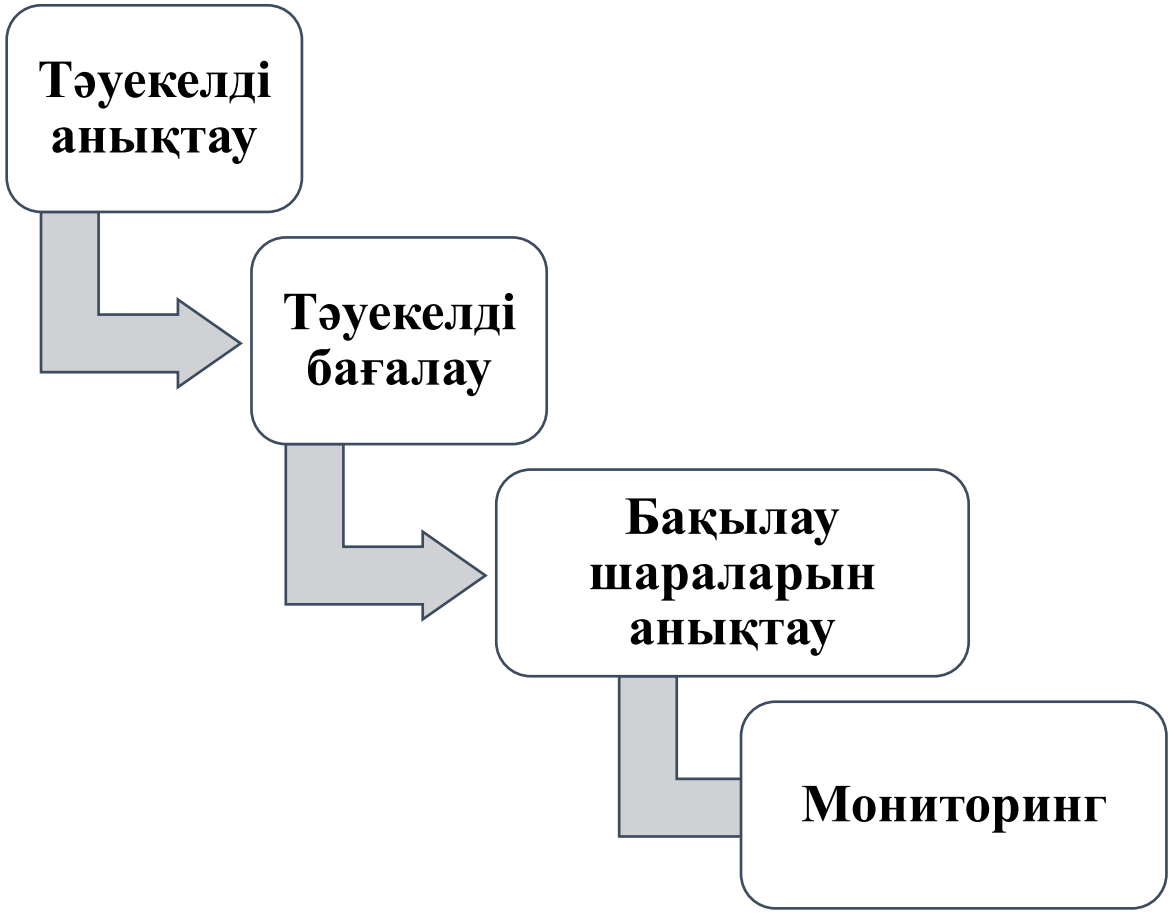
GMP жүйесінің негізгі элементтері	
Персонал	біліктілік және оқыту
Жабдық	жарамдылығы және квалификациясы
Шикізат және материалдар	сәйкестендіру және сапасын бақылау
Өндірістік процесс	бекітілген технология және бақылау
Сапаны бақылау (QC)	сынау және нәтижелерді бағалау
Құжаттама	барлық маңызды операцияларды тіркеу және бақылау

GMP және сапа жүйесіндегі құжаттама

Құжат	Мақсаты
Спецификация	Сапа көрсеткіштері мен қабылдау критерийлері
SOP	Операцияларды орындау тәртібі
Өндірістік құжаттама	Өндірістің нақты орындалуын тіркеу
Сынау хаттамалары	QC нәтижелерін тіркеу
Валидация құжаттары	Процестердің жарамдылығын дәлелдеу
Ауытқу / CAPA (Corrective and Preventive Action)	Ауытқуларды зерттеу және түзету әрекеттері

GMP = дұрыс процесс + дұрыс бақылау + дұрыс құжаттама

Тәуекелдерді басқару (quality risk management)



Егер полимердің орташа молекулалық масса мәні өзгерсе:

↓

Тұтқырлық өзгеруі мүмкін

↓

Ісіну өзгеруі мүмкін

↓

Дәрілік заттың босап шығуы өзгеруі мүмкін

↓

Препарат сапасына әсері

«Сапа дайын өнімді сынау кезінде ғана пайда болмайды. Сапа препараттың бүкіл өмірлік циклі бойында қалыптасады және бақыланады.»

Полимерлі препараттардың негізгі сапа көрсеткіштері

1. Сәйкестендіру -полимердің химиялық табиғатын растау.

2. Тазалық - қоспалар мен деградация өнімдерін бақылау.

3. Біркелкілік - дәрілік заттың немесе компоненттердің біркелкі таралуын бағалау.

4. Микробиологиялық тазалық - микробтық контаминацияны бақылау.

5. Тұрақтылық - сақтау кезінде сапаның өзгермеуі.

6. Босап шығу - дәрілік заттың белгіленген профиль бойынша босап шығуын бағалау.

Сапа көрсеткіші - аналитикалық әдіс

Көрсеткіш	**Мүмкін әдіс**
Сәйкестендіру	ИҚ-спектроскопия
M_n, M_w, Đ	Гель өткізгіш хроматография
pH	pH-метрия
Тұтқырлық	вискозиметрия / реология
Бөлшек өлшемі	Динамикалық шашырау әдісі
Дәрілік зат мөлшері	Жоғары өнімділікті (эффективті) сұйық хроматография
Ісіну	гравиметрия / уақыт бойынша өлшеу
Босап шығу	dissolution / release test

Нормативтік құжаттардың дәрілік препараттың өмірлік циклiндегі рөлі

Кезең	Негізгі нормативтік құжаттар	Нені реттейді?
1. Әзірлеу	ICH, фармакопеялар, ғылыми-нормативтік құжаттар	Сапа көрсеткіштерін таңдау, аналитикалық әдістер, тұрақтылықты зерттеу
2. Тіркеу	ЕАЭО/ҚР тіркеу талаптары, нормативтік құжат, спецификация	Препараттың сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігін дәлелдеу
3. Өндіріс	**GMP**	Өндірістің тұрақтылығы, технологиялық процестер, шикізат, жабдық, персонал
4. Сапаны бақылау	Фармакопея + спецификация	Сынақтар жүргізу, нәтижелерді қабылдау критерийлерімен салыстыру
5. Нарыққа шығару	Тіркеу құжаттары + бекітілген спецификация	Препараттың белгіленген талаптарға сәйкестігін растау
6. Сақтау және нарықтағы айналым	GMP, тұрақтылық талаптары, фармакопеялық талаптар	Сапаның сақтау мерзімі бойы сақталуын бақылау
7. Нарықтан кейінгі бақылау	Фармакобақылау және сапа жүйесі	Ақаулар, шағымдар, өзгерістер және сапаға әсер ететін тәуекелдерді бақылау

Қорытынды

1. Нормативтік құжаттар дәрілік препараттардың сапасын бағалаудың ғылыми және регуляторлық негізін қалыптастырады.

2. Фармакопеялар сапа көрсеткіштері мен стандартталған сынау әдістерін белгілейді.

3. Полимерлі қосалқы заттардың сапасы химиялық, физика-химиялық және функционалдық қасиеттер арқылы бағаланады.

4. Спецификация нақты препарат үшін сапа көрсеткіштерін, сынау әдістерін және қабылдау критерийлерін біріктіреді.

5. GMP сапаны дайын өнімді ғана сынау арқылы емес, бүкіл өндірістік процесс арқылы қамтамасыз етуге бағытталған.