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

8-Дәріс. Ішкі өндірістік бақылау: процестің әр сатысында сапаны өлшеу, тіркеу және басқару

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Негізгі анықтамалар: IPC, QA және QC

IPC — In-Process Control

Өндіріс барысында аралық өнімнің немесе процестің параметрлерін өлшеу, нәтижесін белгіленген критерийлермен салыстыру және қажетті басқару әрекетін орындау.

Мысал: полимер ерітіндісінің тұтқырлығын құюға дейін тексеру.

QA — Quality Assurance

Өнімнің белгіленген сапа талаптарына тұрақты сәйкестігін қамтамасыз ететін ұйымдастырушылық жүйе: рәсімдер, персонал, валидация, өзгерістер мен ауытқуларды басқару.

QA сапа жүйесін ұйымдастырады және тиімділігін бақылайды.

QC — Quality Control

Материалдар мен өнім сынамаларын алу, талдау, нәтижелерді бағалау және спецификацияға сәйкестігін анықтау қызметі.

QC зертханалық талдау жүргізеді; IPC өндірістегі шешімге тікелей қатысады.

IPC — тек өлшеу емес; ол процесс жалғастырыла ма, түзетіле ме немесе ұстап тұрыла ма деген шешімге негіз болады.

GMP логикасы: бақылау, тіркеу және шешім

1. Рәсім

Бақылау нүктесі, әдіс, жиілік, шек және жауапты тұлға алдын ала құжатталады.

2. Өлшеу

Үйретілген қызметкер білікті/калибрленген жабдықпен бекітілген әдісті қолданады.

3. Тіркеу

Нәтиже, күні/уақыты, серия, кезең, жабдық және оператор серия құжаттамасына енгізіледі.

4. Әрекет

Нәтиже критерийге сай болмаса, ауытқу рәсімі іске қосылады; қажет болса процесс тоқтатылады.

ЕСКЕРТУ: IPC нәтижесінің қолайлы болуы серияны автоматты түрде босатпайды. Дайын өнімді бағалау мен серияны босату — бөлек рәсім.

Неге полимерлі дәрілік формалар ерекше бақылауды қажет етеді?

Полимерге тән қасиет	Процеске ықпалы	Өнім сапасына ықтимал әсері
Молекулалық масса, таралуы	Еріту, араластыру және тұтқырлық өзгереді	Ерy/босап шығу профилі өзгереді
Тұтқырлық және реология	Айдау, құю, жағу және араластыру қиындайды	Қалыңдық, дозалау, біркелкілік ауытқуы
Гидратация және ісіну	Гель қабатының қалыптасуы уақытқа тәуелді	Дәрінің диффузиясы мен босап шығуы
Ылғал сіңіруі	Ұнтақ ағысы, грануляция, престеу өзгереді	Масса, беріктік, тұрақтылық ауытқуы
pH-қа және иондарға сезімталдық	Ерігіштік, заряд және гель күйі өзгереді	Агрегация немесе тұтқырлықтың өзгеруі

Өлшенетін параметрді полимердің атауына қарап емес, оның нақты құрамдағы функциясына және сапаға ықпалына қарай таңдаңыз.

Сапаға негізделген басқару: QTPP → CQA → CPP → IPC

QTPP — Quality Target Product Profile

Дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне сәйкес күтілетін сапа сипаттамаларының жиынтығы.

Мысал: ұзартылған босап шығу, қажетті дәрілік форма, қолдану жолы.

CQA — Critical Quality Attribute

Өнім сапасын қамтамасыз ету үшін белгіленген шектерде болуы қажет физикалық, химиялық, биологиялық немесе микробиологиялық қасиет.

Мысал: дозаның біркелкілігі, босап шығу профилі, стерильдік (қажет болғанда).

CPP — Critical Process Parameter

Өзгеруі CQA-ға әсер ететін және сондықтан басқарылуы тиіс процесс параметрі.

Мысал: кептіру температурасы, араластыру режимі, престеу күші.

IPC — In-Process Control

CQA тәуекелін басқару үшін процесте өлшенетін көрсеткіш пен оған байланысты шешім.

Мысал: грануляция соңғы нүктесін ылғалдылық/момент арқылы бақылау.

Өлшенетін әрбір көрсеткіш CQA немесе CPP бола бермейді. Критикалық маңыз ғылыми деректер және тәуекелді бағалау арқылы негізделеді.

IPC жоспары қалай құрылады?

Әр бақылау нүктесі үшін

- 1. Қандай ақауды немесе тәуекелді алдын ала анықтаймыз?
- 2. Қандай параметр өлшенеді және қай кезеңде?
- 3. Қандай әдіс, жабдық және сынама қолданылады?
- 4. Бақылау жиілігі мен қабылдау критерийі қандай?
- 5. Нәтижеге кім жауап береді және келесі әрекет қандай?

Бақылау жоспарының мысалы

- Кезең: полимер ерітіндісін дайындау
- Параметр: тұтқырлық және pH
- Әдіс: белгіленген режимдегі вискозиметр, калибрленген pH-метр
- Критерий: нақты өнімге бекітілген диапазон
- Әрекет: ауытқуды тіркеу, аралық өнімді ұстап тұру және себепті бағалау

IPC картасы өнімнің технологиялық регламентімен, SOP-пен, валидация деректерімен және тәуекелді бағалаумен үйлесуі тиіс.

1-кезең. Шикізатты қабылдау, идентификациялау және өлшеу

Нені тексереміз?	Қалай тексеріледі?	Неге маңызды?
Атауы, маркасы, сериясы, мәртебесі	Жапсырма, жеткізуші құжаты, бекітілген идентификация сынағы	Қате материалды қолданбау
Ылғалдылық/кептіру кезіндегі масса жоғалтуы	Бекітілген әдіс; қажет болса Karl Fischer	Ағындылыққа, грануляцияға және мөлшерлеуге әсері
Тұтқырлық немесе функционалдық марка	Спецификацияға сай әдіс	Полимер ерітіндісінің мінез-құлқын болжау
Дәрілік және қосымша заттардың массасы	Тексерілген таразы, өлшеу жазбасы, қажет кезде екінші тексеріс	Рецептура дәлдігі және доза біркелкілігі
Жұмсалған материал мен шығым	Нақты және теориялық мөлшерді салыстыру	Жоғалтуды, қате өлшеуді не технологиялық ақауды анықтау

Тек сәйкестігі расталған және қолдануға рұқсат етілген материал пайдаланылады. Елеулі шығым ауытқуы құжатталып, зерттеледі.

2-кезең. Полимер ерітіндісін дайындау және гидратация

Параметр / белгі	Бақылау әдісі	Сапамен байланысы
Қосу реті және жылдамдығы	Жұмыс нұсқаулығы мен өндіріс жазбасы	Түйіршіктену мен біркелкі емес гидратацияны азайтады
Араластыру уақыты, температура	Уақыт/температураны тіркеу; датчикті тексеру	Еріту жылдамдығы мен тұтқырлыққа әсер етеді
Сыртқы түрі және біртектілік	Көзбен қарау, бекітілген сынама алу	Агрегаттар, көбік, тұнба немесе гель кесектерін байқау
pH және тұтқырлық	Калибрленген pH-метр; стандартталған вискозиметрия	Полимер конформациясы, ағын және құю қабілеті
Концентрация/құрғақ қалдық	Бекітілген аналитикалық әдіс, егер өнім үшін маңызды болса	Қабат түзілуі және белсенді заттың таралуы

ЕСКЕРТУ: Тұтқырлық өлшеу температурасын, шпиндель/геометрияны және жылдамдықты стандарттамай салыстыруға келмейді.

3-кезең. Грануляция және кептіру

Бақылау нүктесі	Өлшенетін белгі	Ықтимал салдар
Ылғалды грануляция	Қосу реті, байланыстырғыш мөлшері, араластыру уақыты/моменті	Гранула өлшемі мен беріктігі өзгереді
Грануляцияның аяқталуы	Валидацияда негізделген сигнал: момент, қуат немесе ылғалдылық	Артық/жеткіліксіз грануляцияны анықтау
Кептіру	Температура, уақыт, ауа параметрлері және соңғы нүкте	Шамадан тыс/жеткіліксіз кептіруді болдырмау
Аралық гранула	Ылғалдылық, бөлшек өлшемінің таралуы, ағындылық	Престеу тұрақтылығы мен масса біркелкілігі
Материалды сақтау/күту	Ұсталу уақыты мен сақтау шарттары	Ылғал қайта сіңіруі немесе қасиет өзгеруі

Кептірудің соңғы нүктесі бір ғана температурамен анықталмайды: материал мен өнімге сай өлшенетін және валидацияланған критерий қажет.

4-кезең. Полимерлік матрицасы бар таблеткаларды престеу

IPC параметрі	Әдеттегі бақылау тәсілі	Не үшін қажет?
Таблетка массасы	Белгіленген жиілікпен жеке таблеткаларды өлшеу	Дозаның біркелкілігінің жанама көрсеткіші
Қалыңдық және диаметр	Штангенциркуль немесе арнайы өлшеу құралы	Геометрия және қаптау/орау үйлесімділігі
Қаттылық/сынуға төзімділік	Механикалық сынау құралы	Өңдеу, тасымалдау және ыдырау сипаттарына қатысы
Престеу күші және жылдамдығы	Пресс датчигі және өндірістік тіркеу	Кеуектілік пен босап шығуға әсер етуі мүмкін
Сыртқы ақаулар	Көзбен қарау: қабаттану, қақ айырылу, жабысу	Ақауды ерте анықтау және процесті реттеу

ЕСКЕРТУ: Қаттылық, ыдырау және босап шығу сынақтарының IPC ретінде қолданылуы нақты өнімнің стратегиясымен негізделеді; олардың кейбірі аралық немесе дайын өнім сынағы болуы мүмкін.

5-кезең. Полимерлі дәрілік пленкалар

Кезең	IPC бақылауы	Сапаға ықпалы
Полимер ерітіндісі	Тұтқырлық, pH (қажет болса), біртектілік, көпіршік/агрегат	Жағылу және компоненттердің таралуы
Құю/жағу	Жағу жылдамдығы, көлем/массаның берілуі, қабаттың визуалды біркелкілігі	Қалыңдық пен дозаның біркелкілігі
Кептіру	Температура, уақыт, ауа ағыны және соңғы нүкте	Қалдық ылғал, жабысқақтық, сынғыштық
Дайын пленка полотносынан аралық бақылау	Қалыңдықты бірнеше позицияда өлшеу, масса/аудан, сыртқы түрі	Жиек пен ортаның айырмасын анықтау
Кесу және орау	Өлшем, тұтастық, орама сәйкестігі	Бірлік дозаны сақтау және механикалық зақымдануды азайту

КОНСПЕКТКЕ: Пленкада тек ортаңғы бөлікті өлшеу жеткіліксіз болуы мүмкін: сынама алу схемасы кеңістіктік біркелкі еместікті қамтуы қажет.

6-кезең. Гидрогельдер және офтальмологиялық полимерлі жүйелер

Стерильді емес гидрогельдерде

- pH, тұтқырлық/реология және біртектілік.
- Полимердің толық гидратациясы және көрінетін агрегаттардың болмауы.
- Толтыру массасы/көлемі және компоненттердің біркелкі таралуы.
- Аралық өнімнің жарамды ұсталу уақыты мен сақтау шарттары.
- Су негізіндегі өнімдерде микробиологиялық тәуекел мен жабдық тазалығы.

Офтальмологиялық өнім болса

- Стерильдік пен стерильді өндіріс талаптары бөлек басқарылуы керек.
- pH, тұтқырлық және осмолялдық — өнім мен қолдану жолына қарай.
- Фильтрация/стерильдеу тәсілі полимер мен белсенді заттың тұрақтылығына сай валидацияланады.
- IPC асептикалық бақылауды немесе дайын өнім сынағын алмастырмайды.

КОНСПЕКТКЕ: Стерильді дәрілік форма үшін полимердің реологиялық қасиеттері маңызды болғанымен, стерильдік — бөлек және шешуші сапа талабы.

7-кезең. Полимерлі нанобөлшектер және дисперсиялар

Көрсеткіш	Ақпараттық мәні	Түсіндірудегі шектеу
Бөлшек өлшемі және таралуы	Қалыптасқан дисперсия құрылымының көрсеткіші	DLS нәтижесі концентрацияға, сұйылтуға, температураға және агрегаттарға тәуелді
PDI — полидисперстілік индексі	Өлшем таралуының кеңдігі туралы қосымша сипаттама	Мәнді әдістеме мен өнімге тән критерий контексінде бағалау керек
Zeta-потенциал	Беткі электрлік қасиет және дисперсия мінез-құлқы туралы ақпарат	Жеке өзі сақтау тұрақтылығына кепілдік бермейді
Агрегация/тұнба және сыртқы түрі	Көрінетін тұрақсыздық белгілері	Көзбен қарау субвизуалды өзгерісті жоққа шығармайды
pH, температура, қосу реті	Бөлшек қалыптасуына әсер етуі мүмкін процесс параметрлері	Маңыздылығы эксперимент және тәуекел бағасымен дәлелденуі тиіс

КОНСПЕКТКЕ: DLS, PDI және zeta-потенциал өндірістік IPC ретінде тек өлшеу әдісі, сынама дайындау және шешім критерийлері негізделгенде қолданылады.

IPC үшін өлшеу әдістерін таңдау

Құрал/әдіс	Қолданылуы	Сенімді өлшеу шарты
pH-метр	Ерітінді/дисперсияның қышқылдығы	Буфермен калибрлеу, температура мен электрод күйін бақылау
Вискозиметр/реометр	Тұтқырлық және ағынның реологиялық сипаты	Температура, геометрия, айналу жылдамдығы және сынаманы дайындауды стандарттау
LOD / Karl Fischer	Ылғалдылықты бағалау	Әдістің нені өлшейтінін түсіну; материалға сәйкес әдісті таңдау
UV–Vis / NIR	Компонент концентрациясы немесе процестік сигнал	Матрица әсері, калибрлеу моделі және әдіс валидациясы
DLS / механикалық тест	Бөлшек өлшемі / қаттылық және өзге физикалық қасиет	Өкілдік сынама, бекітілген әдіс, қайталанымдылық және жабдық статусы

КОНСПЕКТКЕ: Жылдам әдіс автоматты түрде жарамды IPC әдісі емес: ол мақсатына сай, жеткілікті дәл және қайталанымды болуы керек.

Сынама алу: өкілдік, жиілік және қадағаланушылық

Өкілдік сынама дегеніміз

- Партияның немесе процестің маңызды өзгергіштігін көрсететін үлгі.
- Пленка үшін бірнеше кеңістіктік позицияны қамту қажет болуы мүмкін.
- Сұйық/гель жүйесінде араластыру күйі мен сынама алу уақыты ескеріледі.
- Жиілік процесс тәуекеліне, серия көлеміне, тарихына және валидацияға сүйенеді.

Сынама жазбасында

- Өнім мен серия нөмірі.
- Технологиялық саты және сынама алынған уақыт/орын.
- Сынама алушы, әдіс нұсқасы және құрал идентификаторы.
- Нәтиже, критерий, бастапқы дерек және қабылданған әрекет.
- Өндіріс ағынынан алынған сынама рұқсатсыз кері қайтарылмайды.

КОНСПЕКТКЕ: Әмбебап сынама алу жиілігі жоқ: оны процестің өзгергіштігі мен тәуекеліне негіздеп бекітеді.

Қабылдау критерийлері, ескерту шегі және тренд

Қабылдау критерийі

Параметрдің рұқсат етілген шегін немесе күйін анықтайтын алдын ала бекітілген талап.

Әзірлеу/валидация деректерімен және өнім спецификациясымен негізделеді.

Ескерту шегі (Alert limit)

Параметр әлі рұқсат етілген аралықта болса да, ерекше үрдісті ерте байқауға арналған ішкі деңгей.

Шектен асу трендті тексеруге түрткі болуы мүмкін; ол автоматты түрде OOS деген емес.

Әрекет шегі (Action limit)

Нақты рәсім бойынша бағалау, тергеу немесе процесс әрекетін талап ететін белгіленген деңгей.

Нақты әрекет SOP-та және өнімнің бақылау стратегиясында бекітіледі.

Тренд талдауы

Уақыт бойынша өлшемдер қатарындағы жүйелі өзгерістерді бағалау.

Бір-біріне жақын көрсеткіштер де тұрақты өсу/төмендеуді білдіруі мүмкін.

КОНСПЕКТКЕ: Барлық полимер препараттарына ортақ әмбебап сандық диапазон жоқ. Шектер нақты өнімге ғылыми негізделіп, бекітілуі тиіс.

Нәтиже шектен шықса: ауытқуды басқару алгоритмі

1. Деректі қорғау

Бастапқы нәтижені, өлшеу жағдайын және уақытты сақтау; деректі жоймау не қолайлы нәтижеге дейін қайта өлшей бермеу.

2. Өнімді белгілеу

Қажет болғанда процесс немесе аралық өнімді тоқтату/ұстап тұру, мәртебесін белгілеу.

3. Хабарлау

Өндіріс жетекшісіне және сапа бөліміне бекітілген рәсім бойынша хабарлау.

4. Себепті зерттеу

Материал, жабдық, әдіс, оператор, қоршаған орта және процесс журналы деректерін бағалау.

5. Әсер және CAPA

Өнім сапасына әсерді бағалау; түзету және алдын алу әрекетін анықтау; тиімділігін тексеру.

ЕСКЕРТУ: Қайта сынау, қайта өңдеу немесе процесті жалғастыру тек бекітілген рәсім және уәкілетті шешім бойынша орындалады.

Практикалық кейс: полимерлі дәрілік пленканың тұтқырлығы өсті

КЕЙС

Жаңа серияда полимер ерітіндісінің тұтқырлығы алдыңғы сериялардан жоғары. Оператор құюға дейін ерітіндіге қосымша су құюды ұсынады.

Қандай әрекет дұрыс? Нені тексеру керек және неге суды бірден қосуға болмайды?

Тексерілетін факторлар

- Өлшеу әдісі: температура, шпиндель/геометрия, айналу жылдамдығы, сынаманы дайындау.
- Материалдар: полимер маркасы/сериясы, нақты өлшенген су мен полимер массасы.
- Процесс: гидратация уақыты, температура, араластыру режимі және қосу реті.
- Салдар: сұйылту концентрацияны, белсенді зат мөлшерін, пленка қалыңдығын және босап шығуды өзгертуі мүмкін.

Үлгі жауап

Дұрыс жауап: қосымша суды өз бетінше қоспау. Бастапқы нәтижені сақтау, өлшеу мен серия жазбасын тексеру, аралық өнімді ұстап тұру қажет болса — бекітілген ауытқу рәсімі бойынша шешім қабылдау.

Қорытынды: студент есте сақтауы тиіс 5 қағида

- IPC — өндіріс кезінде процесс пен аралық өнімді бақылап, тәуекелді ерте басқару тәсілі.
- CQA — өнімнің критикалық сапа атрибуты; CPP — сол атрибутқа әсер ететін критикалық процесс параметрі.
- Полимерлер үшін тұтқырлық, гидратация, ылғал, реология және құрылымның қалыптасуы жиі маңызды, бірақ өнімге тәуелді.
- Әр нүкте үшін параметр, әдіс, жиілік, критерий, жауапты тұлға және әрекет алдын ала анықталуы керек.
- IPC дайын өнімнің сапасын толық бағалауды және серияны босатуды алмастырмайды.

Пайдаланылған нормативтік және әдістемелік дереккөздер

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. 04.02.2021 № ҚР ДСМ-15 бұйрығы.

Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы. Жаңартылған редакциясын ресми құқықтық базадан тексеру.

https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2100022167

European Commission. EudraLex Volume 4, Chapter 5: Production.

Өндірістік операциялар, материалдар, құжаттама және ішкі өндірістік бақылаудың GMP контексі.

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development.

QTPP, CQA, CPP, бақылау стратегиясы және сапаға негізделген әзірлеу ұстанымдары.

https://www.ema.europa.eu/en/scientific-guidelines/ich-q8-r2-pharmaceutical-development

ICH Q9(R1). Quality Risk Management.

Сапа тәуекелдерін бағалау және тәуекелге негізделген шешім қабылдау.

https://www.ich.org/page/quality-guidelines

WHO. TRS 986, Annex 2 (2014). GMP for pharmaceutical products: Main principles.

GMP-тің жалпы қағидалары және өндіріс/сапа бақылау жүйесі.

https://www.who.int/publications/m/item/trs986-annex2