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

5-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды өндіруде қолданылатын шикізат пен материалдардың сапасын бақылау

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Дәріс жоспары

1. Фармацевтикалық өндірістегі шикізат пен материалдардың жіктелуі
2. Полимерлі шикізаттың сапа көрсеткіштері және олардың маңызы
3. Кіріс бақылауды ұйымдастыру және жүргізу
4. Сынамалар іріктеудің негізгі қағидалары
5. Зертханалық бақылау және спецификация талаптары
6. Сапа нәтижелерін бағалау және шикізатты өндіріске босату

Нормативтік және ғылыми негіз

[1] GMP ЕАЭО. Еуразиялық экономикалық одақтың дәрілік заттарды өндіру және сапасын бақылау талаптары.
Қосымша №8 — шикізат пен қаптама материалдарынан сынамалар іріктеуге арналған талаптарды қамтиды.
2] EU GMP, EudraLex Volume 4
Chapter 5 — Production: бастапқы материалдарды қабылдау, карантин, сақтау және өндірісте қолдану.
Chapter 6 — Quality Control: зертханалық бақылау, спецификация, сынақ нәтижелерін бағалау және OOS нәтижелерін зерттеу.
Annex 8 — Sampling: шикізат пен қаптама материалдарынан репрезентативті сынама алу принциптері.
[3] WHO TRS 929, Annex 4 *Guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials.*
сынамаларды іріктеу жоспары;
репрезентативті сынама;
сынама алу орындары;
контаминацияны болдырмау;
сынамаларды таңбалау және құжаттау.
[4] WHO GMP, 10th edition, 2024
сапаны қамтамасыз ету;
құжаттандыру;
персоналдың біліктілігі;
тәуекелдерді басқару;
сапаны үздіксіз жақсарту.

3 Неліктен шикізат сапасы маңызды?

• Шикізат қасиеттері технологиялық процестің тұрақтылығына және дайын дәрілік форманың сапасына әсер етеді.

• Полимер үшін молекулалық масса, тұтқырлық, ылғалдылық, бөлшек өлшемі және функционалдық топтар маңызды болуы мүмкін.

• Сондықтан «кіріс бақылау» — дайын өнімді соңында ғана тексерудің орнына сапаны ерте кезеңнен басқару құралы.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1], [2], [5]

4 Шикізат дегеніміз не?

Шикізат — дәрілік препаратты өндіру барысында қолданылатын және дайын өнімнің құрамына немесе оның өндірістік процесіне қатысатын бастапқы материал.

Фармацевтикалық өндірісте шикізаттың сапасы дайын препараттың:

- **қауіпсіздігіне;**
- **тиімділігіне;**
- **тұрақтылығына;**
- **физика-химиялық қасиеттеріне;**
- **дәрілік заттың босап шығуына**

әсер етуі мүмкін.



Полимерлі препараттарды өндіруде қолданылатын негізгі шикізаттар

Active Pharmaceutical Ingredient

Белсенді фармацевтикалық ингредиент

Дәрілік әсерді қамтамасыз ететін зат.

Полимер

Матрица, гель, тасымалдаушы немесе функционалдық қосымша

Қосымша заттар

БАЗ, пластификатор, буфер, консервант

Қаптама

Флакон, блистер, тығын, пленка

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1], [2], [7]

Полимердің «фармацевтикалық сапа профилі»

Сәйкестендіру
Бұл шынымен қажетті полимер ме?

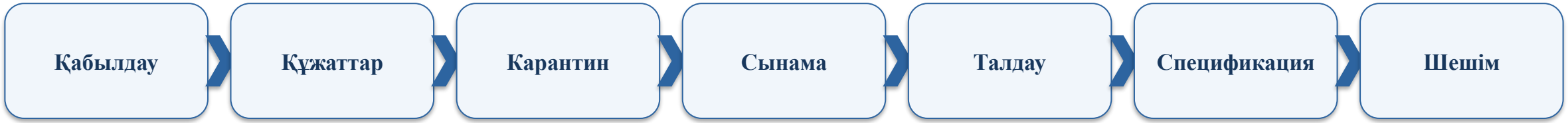
Тазалық
Қоспалар мен бөгде заттар бақыланады.

Функция
Тұтқырлық, гель түзу, ерігіштік және т.б.

Біркелкілік
Сериялар арасында қасиеттер тұрақты ма?

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [5], [7]

Кіріс бақылау жүйесі — жалпы схема



Шикізатты қабылдау → құжаттарды тексеру → карантин → визуалды тексеру → сынама алу → зертханалық бақылау → спецификациямен салыстыру → сапа туралы шешім → өндіріске босату.

Негізгі қағида

Сапасы расталмаған материал өндірісте қолданылмайды.

Сапа шешімі

APPROVED / RELEASED немесе REJECTED.

Құжаттау

Әр кезең тіркеліп, қадағаланады.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1], [2]

Кіріс бақылау дегеніміз не?

• **Кіріс бақылау** — кәсіпорынға түскен шикізат пен материалдардың белгіленген талаптарға сәйкестігін бағалау процесі.

• Тексеріледі: атауы, сериясы, өндірушісі, мөлшері, қаптамасы, таңбалануы, сақтау/тасымалдау жағдайы.

• Қабылданған материал сапасы расталғанға дейін карантин мәртебесінде болады.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [2], Chapter 5, §§5.2–5.5; [1]

Құжаттық бақылау

- **Certificate of Analysis (CoA) -** жеткізуші жүргізген сынақтардың нәтижелері.
- **Спецификация -** шикізатқа қойылатын қабылдау критерийлері.
- Жеткізу құжаттары, серия/партия нөмірі, сақтау және тасымалдау шарттары.
- Құжаттардағы мәліметтер физикалық қабылдаудағы ақпаратпен сәйкестендіріледі.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [2], §§5.3–5.5; [5]

Қабылдау кезіндегі сыртқы визуалды бақылау

- Қаптаманың бүтіндігі және пломбаның/тампер-белгінің жағдайы.
- Жапсырмадағы атау, серия, жарамдылық мерзімі және мәртебе.
- Зақымдану, ылғалдану, ластану, бөгде иіс немесе түс өзгеруі.
- Полимерлер үшін: агломерация, түйіршіктелу, бөгде бөлшектер және ылғалдану белгілері.



Дереккөз / Источник: Дереккөз: [2], §§5.3–5.5; [1]

Карантин: не үшін қажет?

• Карантин — сапа туралы шешім қабылданғанға дейін материалды өндіріске пайдалануға жол бермейтін мәртебе.



Дереккөз / Источник: Дереккөз: [2], §5.5; [1]

Сынамалар іріктеу дегеніміз не?

Сынамаларды іріктеу - үлкен партиядан зертханалық талдау үшін өкілдік сынама алу процесі.

- ✓ **Мақсаты:** алынған сынама бүкіл партияның сапасын мүмкіндігінше дұрыс көрсетуі.
- ➢ Сынамаларды алу жоспары материалдың табиғатына, партия көлеміне, жеткізушіге және сапа тәуекеліне негізделеді.



Дереккөз / Источник: Дереккөз: [3], Annex 8; [4], §§2–5

Сынаманың негізгі түрлері

• **Бастапқы (individual/incremental)** сынама — партияның белгілі бір нүктесінен алынған жеке үлгі.

• **Біріктірілген (composite)** сынама — бірнеше бастапқы сынамалардың белгіленген тәртіппен біріктірілген үлгісі.

• **Зертханалық сынама** — талдауға жіберілетін үлгі.

• **Сақталатын/арбитраждық сынама** — қажет болғанда қайта бағалау үшін сақталатын үлгі.



Дереккөз / Источник: Дереккөз: [4], §§2–5; [3]

13 Сынамаларды қай жерден алу керек?

- Партияның әртүрлі бөліктерінен және қажет болғанда әртүрлі контейнерлерден.
- Үлгі алу орындары алдын ала бекітілген **sampling plan** бойынша анықталады.
- Бір партиядағы бірнеше серия болса, әр серия жеке қарастырылады.
- Өкілдік сынамаға әсер ететін материалдың біркелкілігі ескеріледі.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [3], §§4–5; [4], §§4.1–5.2

Сынамалар іріктеудің негізгі қағидалары

- Өкілдік (representativeness).
- Бекітілген sampling plan және жазбаша SOP.
- Контаминация мен айқаспалы контаминацияны болдырмау.

1. Сынаманы дұрыс таңбалау және құжаттау.
2. Сынамаларды алатын персоналдың біліктілігі.
3. Сақтау шарттарын және сынама тұтастығын сақтау.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [3], Annex 8; [4], §§1.5–2.3

Сынама алу кезінде жиі кездесетін қателер

1. Тек бір контейнерден немесе бір қабаттан сынама алу.
2. Сынамаларды дұрыс таңбаламау немесе серияларды араластыру.
3. Сынама алу құралдарының тазалығын қамтамасыз етпеу.
4. Ылғалға сезімтал материалды қоршаған ортада ұзақ ұстау.
5. Жеткіліксіз мөлшер немесе дұрыс емес sampling plan.
6. Қателі сынама → қате зертханалық нәтиже → қате сапа шешімі.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [3]; [4]

Полимерлер үшін физика-химиялық бақылау

• Мүмкін болатын көрсеткіштер: тұтқырлық, ылғалдылық, pH, ерігіштік, бөлшек өлшемі, тығыздық, гель түзу қабілеті.

• Барлық көрсеткіштер барлық полимерге бірдей қолданылмайды.

• Қабылдау критерийлері нақты фармакопеялық монографиямен немесе бекітілген спецификациямен анықталады.

• Маңызды қағида: көрсеткіштің фармацевтикалық функциямен байланысын түсіндіру.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [7], нақты монография; [5]

Критикалық сапа көрсеткіштері (CQA): полимерден препаратқа дейін

Молекулалық масса

Полимер тізбегінің өлшемі мен құрылымына байланысты.

Тұтқырлық

Ерітінді/гельдің реологиялық мінезіне әсер етеді.

Гель құрылымы

Матрица немесе гельдің құрылымын анықтайды.

Босап шығу

Диффузия мен дәрілік заттың босап шығу профиліне әсер етуі мүмкін.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1], [5]; препаратқа арналған спецификация/ғылыми деректер

Спецификация және сапа туралы шешім

Сәйкес

Нәтиже спецификация шегінде → ACCEPTED / RELEASED.

Сәйкес емес

OOS ретінде тіркеледі және зерттеу жүргізіледі.

Шешім

Сапа бөлімі/уәкілетті тұлға белгіленген рәсімге сәйкес шешім қабылдайды.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [2], Chapter 6; [5]; [1]

OOS дегеніміз не?

OOS (Out of Specification) – бұл зертханалық сынақ нәтижесінің препарат/шикізат/аралық өнім үшін бекітілген спецификация талаптарынан шығуы.

Мысалдар (шикізат ГПМЦ үшін):

- Тұтқырлық 80–120 мПа·с аралығынан тыс
- pH рұқсат етілген шектен тыс
- Ылғалдылық жоғары
- Күлділік жоғары
- Ластану немесе бөгде бөлшектердің болуы
- Ерімейтін бөлшектердің нормадан артық болуы



Неліктен маңызды?

- Препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және тиімділігіне әсер етуі мүмкін.
- Өндірісті тоқтату, қосымша шығындар және регуляторлық тәуекелдерге әкеледі.
- Пациент қауіпсіздігі басты орында.

OOS нәтижесі анықталған кездегі әрекеттер

1 Аналитикалық тексеру

Есептеуді, әдісті, шикізатты және жабдықты тексеру.

2 Құжаттарды тексеру

COA, спецификация, сынау журналы және құжаттаманы қарау.

3 Сынаманы қайта сынау (қажет болса)

Қажет болған жағдайда сол сынаманы қайта сынау (ретест).

4 Тергеу жүргізу

Түбірлік себепті анықтау және барлық ықтимал факторларды бағалау.

5 Шешім қабылдау

Материалды қабылдау немесе қабылдамау туралы шешім.

Түбірлік себептер мысалдары: шикізаттың сапасының өзгеруі, сақтау шарттарының бұзылуы, өндірістік қате, аналитикалық әдістің дұрыс орындалмауы, жабдықтың ақауы және т.б.

Мақсат:
сапаны қамтамасыз ету және пациент қауіпсіздігін қорғау.

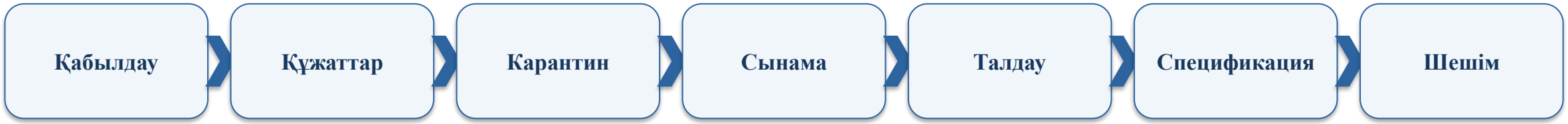
Дереккөз / Источник: Дереккөз: [5], GMP/QC principles; [6] WHO Good practices for pharmaceutical QC laboratories

20 Шикізат сапасына қойылатын GMP қағидалары

- Білікті/бағаланған жеткізушілермен жұмыс.
- Қабылдау, карантин, сынама алу, сақтау және босату бойынша жазбаша рәсімдер.
- Әр партияның сәйкестендірілуі және қадағалануы.
- Сапасы расталған материалды ғана өндіріске босату.
- Ауытқуларды, OOS және басқа сапа мәселелерін зерттеу.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1], [2], [5]

21 Қысқаша алгоритм: «Шикізаттан өндіріске дейін»



Шикізат келді → қабылдау және құжаттарды тексеру → карантин → sampling plan бойынша сынама алу → зертханалық талдау → спецификациямен салыстыру → сапа шешімі → APPROVED немесе REJECTED/OOS зерттеуі.

Негізгі қағида

Сапасы расталмаған материал өндірісте қолданылмайды.

Сапа шешімі

APPROVED / RELEASED немесе REJECTED.

Құжаттау

Әр кезең тіркеліп, қадағаланады.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1], [2], [3], [4]

22 Дәрісті қорытындылау: 5 негізгі қағида

• 1. Шикізат сапасы — дайын полимерлі препарат сапасының бастапқы факторы.

• 2. Кіріс бақылау құжаттық, визуалды және зертханалық бағалауды қамтиды.

• 3. Сынама бүкіл партияны өкілдік түрде көрсетуі керек.

• 4. Полимерлер үшін сәйкестендірумен қатар функционалдық қасиеттер маңызды.

• 5. Сапасы расталмаған шикізат өндіріске жіберілмейді.

Дереккөз / Источник: Дереккөз: [1–7]