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

Мақсаты: келесі танымдық оқыту нәтижелерін қалыптастырады:

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын реттейтін негізгі нормативтік құжаттарды білу.
2. Мемлекеттік фармакопея, USP және Еуропалық фармакопея талаптарын түсіндіру.
3. Спецификациялар мен қабылдау критерийлерін талдау.
4. GMP талаптарының сапаны бақылаудағы рөлін түсіндіру.

Дәрістің мазмұны

Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын нормативтік реттеудің маңызы. Дәрілік заттардың сапасын бағалауда қолданылатын негізгі халықаралық және ұлттық нормативтік құжаттар: Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы, Еуропалық фармакопея (Ph. Eur.), Америка Құрама Штаттарының фармакопеясы (USP), Халықаралық үйлестіру кеңесінің (ICH) нұсқаулықтары.

Фармакопеялық мақалалардың құрылымы және олардың мазмұны. Полимерлі қосалқы заттар мен полимерлі дәрілік жүйелерге қойылатын жалпы талаптар. Дәрілік препараттардың спецификациялары: сапа көрсеткіштері, сынақ әдістері және қабылдау критерийлері.

Дәрілік заттарды өндіру және сапасын бақылаудағы GMP (Good Manufacturing Practice) талаптары. GMP жүйесіндегі құжаттама, тәуекелдерді басқару және сапаны қамтамасыз ету қағидалары.

Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бағалау кезінде қолданылатын негізгі көрсеткіштер: сәйкестендіру, тазалық, біркелкілік, микробиологиялық тазалық, тұрақтылық және дәрілік заттың босап шығу көрсеткіштері.

Нормативтік құжаттардың өнімді тіркеу, өндіру және нарыққа шығару кезеңдеріндегі маңызы.

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын нормативтік реттеудің маңызы

Нормативтік реттеу — дәрілік заттардың сапасына, қауіпсіздігіне және тиімділігіне қойылатын талаптарды белгілеу, олардың орындалуын бақылау жүйесі.

Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасы полимердің химиялық құрылымына, молекулалық массасына, тұтқырлығына, тазалығына, дәрілік затпен үйлесімділігіне және технологиялық өңдеу жағдайларына байланысты.

Нормативтік реттеудің негізгі міндеттері:

- дәрілік препараттардың сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету;
- шикізатқа, қосалқы заттарға және дайын өнімге қойылатын талаптарды белгілеу;
- талдау әдістері мен қабылдау критерийлерін стандарттау;
- өндірістік процестердің тұрақтылығын қамтамасыз ету;
- дәрілік заттардың сериялар арасындағы сапа біркелкілігін бақылау;
- өнімді тіркеу және нарыққа шығару үшін қажетті дәлелдемелерді қалыптастыру.

2. Дәрілік заттардың сапасын реттейтін негізгі нормативтік құжаттар

Фармацевтикалық өндірісте халықаралық фармакопеялар, ұлттық нормативтік құжаттар және сапа жүйесіне арналған нұсқаулықтар қолданылады.

Нормативтік құжат	Негізгі мазмұны мен маңызы
Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы	Дәрілік заттардың сапасына, талдау әдістеріне және фармакопеялық талаптарға қатысты ұлттық талаптар
Еуропалық фармакопея (Ph. Eur.)	Дәрілік заттар, қосалқы заттар, дәрілік түрлер және оларды талдау әдістері бойынша монографиялар мен жалпы тараулар
Америка Құрама Штаттарының фармакопеясы (USP–NF)	Дәрілік субстанциялар, қосалқы заттар, дайын препараттар және талдау әдістеріне арналған стандарттар
ICH нұсқаулықтары	Сапа, қауіпсіздік, тиімділік, аналитикалық әдістерді валидациялау, тұрақтылық және тәуекелдерді басқару бойынша үйлестірілген ұсынымдар
GMP талаптары	Дәрілік заттарды өндіру мен сапасын бақылауды ұйымдастыру қағидалары

Маңызды айырмашылық: фармакопеялар сапа көрсеткіштері мен сынақ әдістеріне арналған стандарттарды қамтиды, ал GMP өндіріс пен сапаны бақылау жүйесінің дұрыс ұйымдастырылуына бағытталған. ICH құжаттары ғылыми-техникалық тәсілдерді үйлестіреді; олардың құқықтық қолданылуы тиісті юрисдикцияда қабылдануына байланысты.

3. Фармакопеялық мақалалардың құрылымы

Фармакопеялық мақала — нақты дәрілік субстанцияға, қосалқы затқа немесе дәрілік препаратқа қойылатын сапа талаптарын сипаттайтын нормативтік құжат.

Оның құрылымына, әдетте, мына бөлімдер кіреді:

1. Атауы және сәйкестендіру деректері — заттың атауы, қажет болған жағдайда химиялық немесе құрылымдық сипаттамасы.
2. Сипаттамасы — физикалық күйі, түсі, иісі және басқа сыртқы белгілері.
3. Сәйкестендіру сынақтары — заттың күтілетін химиялық немесе физика-химиялық қасиеттерін растау.
4. Тазалық сынақтары — қоспалар, қалдық еріткіштер, қалдық мономерлер және басқа ықтимал ластағыштар.
5. Сандық анықтау — белсенді заттың немесе белгіленген компоненттің мөлшерін анықтау.
6. Физика-химиялық көрсеткіштер — pH, тұтқырлық, ерігіштік, молекулалық масса немесе басқа көрсеткіштер; олардың нақты жиынтығы материалға байланысты.
7. Сақтау шарттары — сапаны сақтауға қажетті жағдайлар.
8. Қаптама және таңбалау талаптары — тиісті жағдайларда белгіленетін талаптар.

Барлық мақалаларда осы бөлімдердің барлығы бірдей болуы міндетті емес. Нақты құрылым монографияның түріне және объектінің ерекшеліктеріне байланысты.

4. Полимерлі қосалқы заттар мен полимерлі дәрілік жүйелерге қойылатын талаптар

Полимерлі қосалқы заттардың сапасы олардың дәрілік препарат құрамындағы функциясына сәйкес бағаланады.

Сапа көрсеткіші	Мәні
Сәйкестендіру	Қолданылған полимердің қажетті затқа сәйкестігін растау
Тазалық	Қоспалар, қалдық мономерлер және ықтимал ластағыштарды бақылау
Молекулалық масса	Полимер тізбектерінің өлшемдік сипаттамаларын бағалау
Тұтқырлық	Ерітінділердің ағуын, гельдердің консистенциясын және технологиялық қасиеттерді сипаттау
Ерігіштік және ісіну	Полимердің дәрілік түрдегі әрекетін бағалау

Микробиологиялық сапа	Микроорганизмдермен ластану деңгейін бақылау
Тұрақтылық	Сақтау және қолдану барысында қасиеттерінің сақталуын бағалау
Функционалдық көрсеткіштер	Үлбір түзу, гель қалыптастыру немесе босап шығуды реттеу қабілетін бағалау

Полимерлі дәрілік жүйелерде бұларға қосымша дәрілік зат мөлшері, дозалардың біркелкілігі, босап шығу профилі, механикалық қасиеттер және дәрілік түрге тән басқа көрсеткіштер бағалануы мүмкін.

5. Дәрілік препараттың спецификациясы

Спецификация — сапа көрсеткіштерінің, оларды анықтау әдістерінің және қабылдау критерийлерінің белгіленген жиынтығы.

Спецификация үш негізгі элементтен тұрады:

- Сапа көрсеткіші: қандай қасиет өлшенеді.
- Сынақ әдісі: көрсеткіш қалай анықталады.
- Қабылдау критерийі: қандай нәтиже талаптарға сәйкес деп есептеледі.

Мысалы, полимерлі гельдің спецификациясында сыртқы түрі, pH, тұтқырлығы, белсенді зат мөлшері, микробиологиялық сапасы және тұрақтылығы көрсетілуі мүмкін. Нақты шекті мәндер өнімге арналған тіркеу құжаттарымен, тиісті фармакопеялық талаптармен және ғылыми негіздememен белгіленеді.

Қабылдау критерийлері барлық полимерлер үшін бірдей болмайды. Мысалы, ерігіш HPMC мен суда ерімейтін этилцеллюлозаның функционалдық қасиеттерін бағалау тәсілдері әртүрлі.

6. GMP талаптары және фармацевтикалық сапаны қамтамасыз ету

GMP (Good Manufacturing Practice) — дәрілік заттардың тұрақты сапада өндірілуін және бақылануын қамтамасыз ететін тиісті өндірістік практика қағидалары.

GMP жүйесінің негізгі элементтері:

- білікті персонал және міндеттердің нақты бөлінуі;
- үй-жайлар мен жабдықтардың талаптарға сәйкестігі;
- шикізат пен дайын өнімді бақылау;
- технологиялық процестерді валидациялау;
- аналитикалық әдістерді валидациялау немесе тиісті түрде тексеру;
- құжаттаманы жүргізу;
- ауытқуларды, сәйкессіздіктерді және шағымдарды зерттеу;
- өзгерістерді басқару;

- тәуекелдерді бағалау;
- түзету және алдын алу әрекеттері (CAPA).

6.1. GMP жүйесіндегі құжаттама

Фармацевтикалық өндірісте құжаттама процестердің қадағалануын және алынған нәтижелерді тексеру мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

Негізгі құжаттарға мыналар жатады:

- стандартты операциялық рәсімдер (SOP);
- шикізат пен дайын өнімнің спецификациялары;
- серияны өндіру және қаптау жазбалары;
- зертханалық сынақ хаттамалары;
- жабдықтарды калибрлеу және техникалық қызмет көрсету жазбалары;
- валидация және тұрақтылық зерттеулерінің есептері;
- ауытқулар мен CAPA бойынша құжаттар.

6.2. Тәуекелдерді басқару

Тәуекелдерді басқару — өнім сапасына кері әсер етуі мүмкін факторларды анықтау, олардың ықтималдығы мен салдарын бағалау және тиісті бақылау шараларын белгілеу процесі.

Полимерлі препараттар үшін ықтимал тәуекелдер:

- полимердің молекулалық массасының өзгеруі;
- шикізаттың ылғалдылығы немесе тұтқырлығының ауытқуы;
- белсенді зат пен полимердің үйлесімсіздігі;
- гель құрылымының тұрақсыздығы;
- дәрілік заттың босап шығу профилінің өзгеруі;
- микробиологиялық ластану.

Тәуекелдерді бағалау өндірістік бақылау нүктелерін таңдауға және сапаға әсер ететін факторларды басқаруға көмектеседі.

7. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың негізгі сапа көрсеткіштері

1. Сәйкестендіру. FTIR спектроскопиясы, спектрофотометрия немесе басқа тиісті әдістер арқылы полимердің қажетті материалға сәйкестігі тексеріледі.

2. Тазалық. Қоспалар, қалдық мономерлер және ықтимал ластағыштар материалға сәйкес аналитикалық әдістермен анықталады.

3. Біркелкілік. Таблеткалардың массасы, дозалардағы белсенді зат мөлшері немесе үлбірлердің қалыңдығы сияқты көрсеткіштер бойынша серия ішіндегі біркелкілік бағаланады.

4. Микробиологиялық тазалық. Препараттың түріне және қолданылу жолына сәйкес жалпы микробтық жүктеме, көрсетілген микроорганизмдер немесе стерильдік талаптары бағаланады.

5. Дәрілік заттың босап шығуы. Белгіленген ортада және уақытта босап шыққан белсенді зат мөлшері өлшеніп, босап шығу профилі спецификациямен салыстырылады.

6. Тұрақтылық. Сақтау жағдайлары мен уақытына байланысты химиялық, физикалық және микробиологиялық сапа көрсеткіштерінің өзгеруі зерттеледі.

8. ICH нұсқаулықтарының рөлі

ICH нұсқаулықтары фармацевтикалық әзірлеу, сапаны бақылау және тіркеу кезінде қолданылатын ғылыми тәсілдерді үйлестіруге бағытталған.

Сапаға қатысты маңызды нұсқаулықтар:

ICH нұсқаулығы	**Қолданылу саласы**
ICH Q1	Тұрақтылықты зерттеу
ICH Q2	Аналитикалық әдістерді валидациялау
ICH Q3	Қоспалар мен қалдық еріткіштерді бағалау бойынша талаптар
ICH Q6A	Дәрілік субстанциялар мен дайын дәрілік препараттардың спецификациялары
ICH Q8	Фармацевтикалық әзірлеу
ICH Q9	Сапа тәуекелдерін басқару
ICH Q10	Фармацевтикалық сапа жүйесі
ICH Q14	Аналитикалық әдістерді әзірлеу

Бұл нұсқаулықтар полимерлі препараттарды әзірлеу кезінде сапа көрсеткіштерін негіздеуге, талдау әдістерін бағалауға, тұрақтылықты зерттеуге және тәуекелдерді басқаруға көмектеседі. Оларды қолдану кезінде нақты өнімге қатысты қолданылатын редакциясы мен ұлттық реттеушілік талаптары ескеріледі.

9. Нормативтік құжаттардың тіркеу, өндіру және нарыққа шығару кезіндегі маңызы

Нормативтік талаптар дәрілік препараттың бүкіл өмірлік циклі бойында қолданылады.

1. Фармацевтикалық әзірлеу

Полимерді таңдау, үйлесімділікті және сапа көрсеткіштерін зерттеу

2. Тіркеу құжаттамасын дайындау

Спецификация, талдау әдістері, тұрақтылық деректері және өндіріс сипаттамасы

3. GMP талаптарына сәйкес өндіру

Шикізатты қабылдау, технологиялық бақылау және серия құжаттамасы

4. Дайын өнімнің сапасын бақылау

Сынақ нәтижелерін спецификациямен салыстыру және серияны шығару туралы шешім

5. Нарыққа шығару және кейінгі бақылау

Тұрақтылық мониторингі, шағымдар мен өзгерістерді басқару

Нормативтік талаптарды сақтау өнімнің сапасын дәлелдеуге, өндірістің қайталанғыштығын қамтамасыз етуге және дәрілік препаратты заңды түрде нарыққа шығаруға қажетті негіз қалыптастырады.

Қорытынды

Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын нормативтік реттеу дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз ететін маңызды жүйе болып табылады. Фармакопеялар сапа көрсеткіштері мен сынақ әдістерін белгілейді, ICH нұсқаулықтары ғылыми және техникалық тәсілдерді үйлестіреді, ал GMP өндірістік процестер мен сапаны бақылаудың тиісті ұйымдастырылуын қамтамасыз етеді. Спецификациялар, валидация, тәуекелдерді басқару және құжаттама талаптарын сақтау полимерлі дәрілік препараттардың сапасын әзірлеу кезеңінен бастап нарыққа шығаруға дейін бақылауға мүмкіндік береді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын қандай нормативтік құжаттар реттейді?
2. Мемлекеттік фармакопеяның негізгі қызметі қандай?
3. USP және Еуропалық фармакопеяның ерекшеліктері неде?
4. Фармакопеялық мақала қандай бөлімдерден тұрады?
5. Спецификация дегеніміз не және оның құрылымы қандай?
6. Қабылдау критерийлері дегеніміз не?
7. GMP қағидаларының негізгі мақсаты қандай?
8. Сапаны қамтамасыз ету және GMP арасындағы байланыс қандай?
9. Полимерлі дәрілік препараттардың қандай сапа көрсеткіштері фармакопеямен реттеледі?
10. ICH нұсқаулықтарының фармацевтикалық өндірістегі маңызы қандай?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Алматы.

2. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

3. United States Pharmacopeia (USP).

4. ICH Guidelines for Pharmaceuticals.

5. WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

6. Сливкин А.И., Краснюк И.И., Беленова А.С., Дьякова Н.А. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

7. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. – London: Pharmaceutical Press, 2009.

8. Aulton M.E., Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. – Elsevier, 2022.

9. Thakur V.K., Thakur M.K. Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies, Processing and Applications. – Wiley-Scrivener, 2015.