1-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылауға кіріспе. Негізгі ұғымдар, терминология және сапа көрсеткіштері

Мақсаты: келесі танымдық оқыту нәтижелерін қалыптастырады:

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау жүйесінің негізгі қағидаларын түсіндіру.
2. Фармацевтикалық сапа, сапаны қамтамасыз ету және сапаны бақылау ұғымдарын ажырату.
3. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың негізгі сапа көрсеткіштерін сипаттау.
4. Дәрілік препараттардың сапасын бағалауда қолданылатын негізгі тәсілдер мен критерийлерді түсіндіру.

Дәрістің мазмұны:

Сапа ұғымы және оның фармацевтикалық өндірістегі маңызы. Сапаны қамтамасыз ету (Quality Assurance, QA) және сапаны бақылау (Quality Control, QC) жүйелері. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың ерекшеліктері және олардың сапасына әсер ететін факторлар. Полимерлердің дәрілік түрлердегі функциялары. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың негізгі сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі, сәйкестендіру, тазалығы, біртектілігі, механикалық қасиеттері, тұтқырлығы, ісіну қабілеті, дәрілік заттың босап шығу дәрежесі, тұрақтылығы және микробиологиялық тазалығы. Фармацевтикалық кәсіпорындардағы сапаны бақылау жүйесінің құрылымы және бақылау кезеңдері.

1. Сапа ұғымы және оның фармацевтикалық өндірістегі маңызы

Сапа — дәрілік препараттың белгіленген талаптарға сәйкестігін және оның қолданылу мақсатына жарамдылығын сипаттайтын қасиеттер жиынтығы.

Фармацевтикалық өндірісте сапа дәрілік заттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне, тұрақтылығына және пациентке қажетті мөлшерде жеткізілуіне әсер етеді.

Сапалы дәрілік препарат мына талаптарға сай болуы керек:

- белгіленген құрамға және сипаттамаларға сәйкес келуі;
- белсенді заттың қажетті мөлшерін қамтуы;
- сақтау кезінде тұрақтылығын сақтауы;
- тиісті микробиологиялық талаптарға сәйкес болуы;
- дәрілік заттың қажетті жылдамдықпен босап шығуын қамтамасыз етуі;
- өндірістің әртүрлі серияларында сапасының біркелкі болуы.

Полимерлі фармацевтикалық препараттарда сапаны бағалау ерекше маңызға ие, себебі полимердің молекулалық массасы, тұтқырлығы, ісіну қабілеті және құрылымы дәрілік түрдің қасиеттеріне тікелей әсер етеді.

2. Сапаны қамтамасыз ету (QA) және сапаны бақылау (QC)

Сапаны қамтамасыз ету (Quality Assurance, QA) — дәрілік препараттың белгіленген сапа талаптарына сәйкес өндірілуіне сенімділік беретін ұйымдастырушылық және жүйелік шаралар жиынтығы.

QA жүйесінің міндеттері:

- сапа жүйесін ұйымдастыру;
- өндірістік процестерді валидациялау;
- стандартты операциялық рәсімдерді әзірлеу;
- персоналды оқыту;
- ауытқулар мен өзгерістерді басқару;
- тәуекелдерді бағалау;
- аудит жүргізу және сапаны үздіксіз жақсарту.

Сапаны бақылау (Quality Control, QC) — шикізаттың, аралық өнімдердің және дайын препараттардың белгіленген талаптарға сәйкестігін сынақтар арқылы анықтау жүйесі.

QC міндеттері:

- шикізат пен қосалқы заттарды сынау;
- өндіріс барысында сынамалар алу және талдау;
- дайын өнімнің сапа көрсеткіштерін анықтау;
- аналитикалық әдістерді қолдану және тиісті түрде валидациялау;
- нәтижелерді спецификациямен салыстыру;
- сынақ нәтижелерін құжаттау.

Салыстыру көрсеткіші	**QA — сапаны қамтамасыз ету**	**QC — сапаны бақылау**
Негізгі мақсаты	Сапасыз өнімнің пайда болу тәуекелін алдын ала азайту	Өнімнің талаптарға сәйкестігін анықтау
Негізгі бағыты	Процестер мен сапа жүйесі	Сынамалар мен сынақ нәтижелері
Қолданылатын құралдар	SOP, аудит, валидация, тәуекелдерді басқару	Зертханалық талдау, сынақтар, өлшеулер
Нәтижесі	Басқарылатын және құжатталған өндіріс процесі	Сапа көрсеткіштері туралы дәлелдер

QA мен QC бірін-бірі толықтырады. Тек дайын өнімді сынау сапаны толық қамтамасыз етпейді: сапа өндірістің барлық кезеңінде қалыптастырылуы керек.

3. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың ерекшеліктері

Полимерлер дәрілік препараттардың құрылымын, физика-химиялық қасиеттерін және белсенді заттың босап шығуын реттеуге мүмкіндік береді.

Полимерлі препараттардың сапасына әсер ететін негізгі факторлар:

1. Полимердің химиялық құрылымы — функционалдық топтар мен молекулааралық әрекеттесулерге байланысты.

2. Молекулалық масса — тұтқырлыққа, диффузияға және механикалық қасиеттерге әсер етеді.

3. Полимер концентрациясы — гельдің беріктігіне, ерітіндінің тұтқырлығына және босап шығу жылдамдығына ықпал етеді.

4. pH және иондық күш — әсіресе полиэлектролиттердің ісінуі мен конформациясын өзгертеді.

5. Температура мен ылғалдылық — полимердің құрылымына және дәрілік түрдің тұрақтылығына әсер етуі мүмкін.

6. Технологиялық параметрлер — араластыру, кептіру, грануляциялау, экструзия және қалыптау жағдайлары.

7. Белсенді затпен үйлесімділік — химиялық әрекеттесу немесе физикалық тұрақсыздық қаупін анықтайды.

8. Микробиологиялық жағдайлар — шикізаттың, жабдықтың және өндірістік ортаның тазалығына байланысты.

5. Полимерлердің дәрілік түрлердегі функциялары

Функциясы	**Полимерлердің әсері**	**Мысалдар**
Байланыстырғыш	Ұнтақ бөлшектерін біріктіреді	ПВП, крахмал
Ыдыратушы	Сұйықтықты сіңіру және ісіну арқылы таблетканың ыдырауына көмектеседі	Крахмал туындылары
Қабық түзуші	Қорғаныш немесе функционалдық жабын түзеді	ГПМЦ, этилцеллюлоза, ПВС
Тұрақтандырғыш	Дисперсиялардың тұрақтылығын арттыруға көмектеседі	КМЦ, ГПМЦ
Қоюландырғыш	Ерітінді немесе дисперсия тұтқырлығын арттырады	КМЦ, карбопол
Гель түзуші	Кеңістіктік полимерлік тор қалыптастырады	Альгинат, карбопол
Эмульсия тұрақтандырғышы	Фазалардың бөлінуін баяулатуға көмектеседі	Кейбір целлюлоза туындылары
Босап шығуды реттеуші	Диффузияны, ісінуді немесе эрозияны реттейді	ГПМЦ, этилцеллюлоза, альгинат

Полимердің нақты функциясы оның түріне, концентрациясына, дәрілік затпен үйлесімділігіне және өндірістік жағдайларға байланысты.

5. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың негізгі сапа көрсеткіштері

5.1. Сыртқы түрі

Препараттың түсі, мөлдірлігі, біртектілігі, бөгде бөлшектердің болуы және дәрілік түрге тән басқа белгілері бағаланады.

Мысалы, гельде бөгде бөлшектердің немесе ауа көпіршіктерінің шамадан тыс болуы, ал үлбірде жарықтар мен көрінетін ақаулардың болуы сапа мәселесін көрсетуі мүмкін.

5.2. Сәйкестендіру

Сәйкестендіру полимердің немесе белсенді заттың қажетті материалға сәйкес екенін растайды.

Қолданылатын әдістер:

- инфрақызыл спектроскопия (FTIR);
- ультракүлгін-көрінетін спектрофотометрия;
- хроматографиялық әдістер;
- басқа физика-химиялық сынақтар.

Әдіс препараттың құрамына және тиісті нормативтік құжаттарға сәйкес таңдалады.

5.3. Тазалық

Тазалықты бағалау кезінде қоспалар, қалдық мономерлер, қалдық еріткіштер және басқа ықтимал ластағыштар бақыланады. Полимердің түріне байланысты қосымша көрсеткіштер де белгіленуі мүмкін.

5.4. Біртектілік

Біртектілік препараттың құрамдас бөліктері мен сапа көрсеткіштерінің біркелкі таралуын сипаттайды.

- таблеткаларда — масса немесе дозалардағы белсенді зат мөлшерінің біркелкілігі;
- гельдерде — компоненттердің біркелкі таралуы;
- үлбірлерде — қалыңдық пен дәрілік зат мөлшерінің біркелкілігі;
- микрокапсулаларда — өлшемдер мен белсенді заттың таралу сипаттамалары бағаланады.

5.5. Механикалық қасиеттер

Механикалық қасиеттер материалдың сыртқы күш әсеріне қарсыласуын сипаттайды.

Негізгі көрсеткіштер:

- созылу беріктігі;
- үзілу кезіндегі салыстырмалы ұзару;
- қаттылық;

- сынғыштық;
- серпімділік.

Бұл көрсеткіштер таблеткалардың, капсулалардың және полимерлі үлбірлердің технологиялық жарамдылығын бағалауда маңызды.

5.6. Тұтқырлық

Тұтқырлық — сұйықтықтың ағуға қарсыласу қасиеті. Ол гельдердің консистенциясына, жақпамайлардың жағылуына және суспензиялардың тұрақтылығына әсер етеді.

Тұтқырлық вискозиметр немесе реометр арқылы анықталады. Полимерлі жүйелерде өлшеу температурасы, ығысу жылдамдығы және алдын ала өңдеу жағдайлары стандартталуы керек.

5.7. Ісіну қабілеті

Ісіну қабілеті полимердің сұйықтықты сіңіріп, көлемі мен массасын арттыру мүмкіндігін сипаттайды.

Ол таблеткалық матрицалардың, гельдердің және бақыланатын босап шығу жүйелерінің жұмыс істеуіне әсер етеді. Ісіну деңгейі полимердің құрылымына, pH-қа, температураға және ортаның иондық құрамына байланысты.

5.8. Дәрілік заттың босап шығу дәрежесі

Бұл көрсеткіш белгіленген уақыт аралығында дәрілік түрден босап шыққан белсенді зат мөлшерін сипаттайды.

Бақыланатын босап шығу полимердің ісінуі, диффузия, матрицаның эрозиясы немесе полимердің ыдырауы арқылы жүзеге асуы мүмкін.

Босап шығу сынақтарында:

- белгілі уақыт аралығындағы босап шыққан зат мөлшері;
- босап шығу жылдамдығы;
- уақытқа тәуелді босап шығу профилі;
- белгіленген уақыт нүктелеріндегі қабылдау критерийлері бағаланады.

5.9. Тұрақтылық

Тұрақтылық — препараттың белгіленген сақтау жағдайларында сапа көрсеткіштерін сақтау қабілеті.

Полимерлі жүйелерде уақыт өте келе тұтқырлықтың өзгеруі, гельдің құрылымдық тұрақсыздығы, үлбірдің сынғыштығы, белсенді заттың ыдырауы немесе босап шығу профилінің өзгеруі мүмкін.

Тұрақтылық зерттеулері препараттың сақтау мерзімі мен сақтау шарттарын негіздеуге көмектеседі.

5.10. Микробиологиялық тазалық

Микробиологиялық тазалық препараттағы микроорганизмдер мөлшерінің белгіленген талаптарға сәйкестігін сипаттайды.

Сынақ түрі дәрілік түрге және енгізу жолына байланысты таңдалады. Стерильді препараттар үшін стерильдік талаптары, ал стерильді емес препараттар үшін тиісті микробиологиялық тазалық талаптары қолданылады.

6. Фармацевтикалық кәсіпорындағы сапаны бақылау жүйесінің құрылымы

Сапаны бақылау жүйесі шикізатты қабылдаудан бастап дайын өнімді шығаруға дейінгі кезеңдерді қамтиды.

1. Кіріс бақылау

Белсенді заттар, полимерлер, қосалқы заттар және қаптама материалдары

2. Өндіріс алдындағы бақылау

Шикізатты сәйкестендіру, өлшеу, сынама алу және дайындау

3. Өндіріс барысындағы бақылау

Араластыру, грануляциялау, қалыптау, кептіру, тұтқырлық және басқа технологиялық көрсеткіштер

4. Дайын өнімді бақылау

Сәйкестендіру, сандық анықтау, біркелкілік, тұрақтылық және басқа сынақтар

5. Сапа жөніндегі шешім

Нәтижелерді спецификациямен салыстыру, серияны шығаруға рұқсат беру немесе сәйкессіздікті зерттеу

Сапа жүйесінің құрамына сапаны қамтамасыз ету бөлімі, сапаны бақылау зертханасы, өндіріс, валидация, қойма және тіркеу құжаттамасына жауапты бөлімдер кіруі мүмкін. Олардың міндеттері кәсіпорынның құрылымына сәйкес бөлінеді.

7. Сапаны бақылаудың негізгі кезеңдері

Кезең	Бақылау объектісі	Негізгі міндет
Кіріс бақылау	Шикізат пен қосалқы заттар	Материалдардың талаптарға сәйкестігін растау
Өндірістік бақылау	Аралық өнімдер мен технологиялық процестер	Процестің белгіленген параметрлерде жүруін қамтамасыз ету

Дайын өнімді бақылау	Дәрілік препараттың сериясы	Спецификацияға сәйкестігін анықтау
Сақтау кезіндегі бақылау	Дайын өнім	Сапаның белгіленген сақтау мерзімінде сақталуын бағалау
Сәйкессіздікті басқару	Ауытқулар мен жарамсыз нәтижелер	Себептерін зерттеу және түзету шараларын қабылдау

Дайын өнімді шығару туралы шешім барлық қажетті нәтижелер, серия құжаттамасы және тиісті сапа рәсімдері бағаланғаннан кейін қабылданады.

Қорытынды

Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасы олардың химиялық құрамы, молекулалық құрылымы, технологиялық өңдеу жағдайлары және сақтау ерекшеліктері арқылы анықталады. QA жүйесі сапаны қамтамасыз ететін процестерді ұйымдастырса, QC жүйесі өнім мен шикізаттың нақты көрсеткіштерін зертханалық әдістермен бағалайды. Сапаны бақылаудың барлық кезеңдерін GMP қағидаларына сәйкес ұйымдастыру дәрілік препараттардың қауіпсіздігін, тұрақтылығын және сериялар арасындағы біркелкілігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар:

1. Фармацевтикалық өнімнің сапасы дегеніміз не?
2. Сапаны қамтамасыз ету (QA) мен сапаны бақылаудың (QC) айырмашылығы қандай?
3. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың дәстүрлі дәрілік түрлерден қандай ерекшеліктері бар?
4. Полимерлі дәрілік жүйелердің негізгі сапа көрсеткіштерін атаңыз.
5. Полимердің қасиеттері дәрілік препараттың сапасына қалай әсер етеді?
6. Полимерлі препараттардың сапасын бақылау қандай кезеңдерде жүргізіледі?
7. Фармацевтикалық өндірістегі кіріс, аралық және шығу бақылауының мақсаты қандай?
8. Полимерлі дәрілік жүйелер үшін қандай көрсеткіштер ерекше маңызды болып табылады?
9. Полимерлі препараттардың тұрақтылығына қандай факторлар әсер етеді?
10. Сапаны бақылау нәтижелерінің сенімділігі неге байланысты?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер:

1. Тумабаева А.М. Контроль качества полимерных материалов. – Алматы: Қазақ университеті, 2016. – 152 б.

2. Тумабаева А.М., Токтабаева А.К. Лабораторные работы по контролю качества полимерных материалов. – Алматы: Қазақ университеті, 2017. – 86 б.

3. Сливкин А.И., Краснюк И.И., Беленова А.С., Дьякова Н.А. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с.

4. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 917 p.

5. Thakur V.K., Thakur M.K. Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies, Processing and Applications. Volume 2. – Wiley-Scrivener, 2015.

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

7. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Алматы.

8. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

9. United States Pharmacopeia (USP).