8-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды өндіру кезіндегі ішкі өндірістік бақылау (In-Process Control)

Дәрістің мазмұны

Ішкі өндірістік бақылау (In-Process Control, IPC) ұғымы және оның фармацевтикалық сапа жүйесіндегі орны. Өндірістік процестерді бақылаудың мақсаттары мен міндеттері. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды өндіру кезінде технологиялық параметрлерді бақылау.

Таблеткалар өндірісінде бақылауға жататын көрсеткіштер: түйіршіктердің ылғалдылығы, сусымалылығы, бөлшек өлшемі, таблеткалардың массасы, қалыңдығы және қаттылығы. Полимерлі гельдер мен жақпамайлар өндірісіндегі бақылау: pH, тұтқырлық, біртектілік және ауа көпіршіктерінің болмауы.

Полимерлі үлбірлер мен микрокапсулалар өндірісінде қалыңдықты, массаны, біркелкілікті және технологиялық процестің тұрақтылығын бақылау. Өндіріс барысында алынған нәтижелерді құжаттау және технологиялық ауытқуларды бағалау.

Ішкі өндірістік бақылаудың дайын өнім сапасына әсері және GMP талаптарына сәйкестігі.

1. Ішкі өндірістік бақылау ұғымы және оның мақсаты

Ішкі өндірістік бақылау (In-Process Control, IPC) – дәрілік препараттарды өндіру барысында технологиялық процестердің белгіленген параметрлерге сәйкестігін тексеруге және дайын өнім сапасын қамтамасыз етуге бағытталған бақылау жүйесі.

IPC фармацевтикалық сапа жүйесінің маңызды бөлігі болып табылады. Ол технологиялық ауытқуларды ерте анықтауға, ақаулы өнімнің пайда болу қаупін төмендетуге және өндірістің тұрақтылығын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Ішкі өндірістік бақылаудың негізгі мақсаттары:

- технологиялық процестің тұрақтылығын қамтамасыз ету;
- шикізат пен жартылай өнімдердің сапасын бақылау;
- технологиялық параметрлердің белгіленген шектерде сақталуын тексеру;
- ауытқуларды уақтылы анықтау және түзету;
- дайын өнімнің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету;
- GMP талаптарына сәйкестікті сақтау.

IPC дайын өнімді соңғы сынақтан өткізуді алмастырмайды, керісінше, оның сапасын өндірудің барлық кезеңінде қалыптастыруға көмектеседі.

2. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды өндірудегі технологиялық параметрлерді бақылау

Полимерлер негізіндегі дәрілік препараттардың қасиеттері полимердің молекулалық сипаттамаларына, ылғалдылығына, температураға, араластыру режиміне және басқа технологиялық факторларға тәуелді.

Өндіріс кезінде бақылауға жататын негізгі параметрлер:

- температура;
- араластыру уақыты мен жылдамдығы;
- шикізат пен жартылай өнімдердің ылғалдылығы;
- pH мәні;
- тұтқырлық;
- бөлшектердің өлшемі;
- масса мен геометриялық өлшемдердің біркелкілігі;
- технологиялық процестің ұзақтығы.

Бақылау параметрлері әрбір дәрілік түрдің технологиясына сәйкес белгіленеді. Олардың рұқсат етілген шектері технологиялық регламентте және өндірістік құжаттамада көрсетіледі.

3. Таблеткалар өндірісіндегі ішкі өндірістік бақылау

Таблеткаларды өндіру кезінде түйіршіктердің қасиеттері мен дайын таблеткалардың физикалық көрсеткіштері бақыланады. Полимерлер таблеткалардың құрамында байланыстырушы, қабық түзуші немесе дәрілік заттың босап шығуын реттеуші компонент ретінде қолданылуы мүмкін.

Түйіршіктердің ылғалдылығы. Ылғал мөлшері түйіршіктердің сығымдалуына, сусымалылығына және таблеткалардың механикалық қасиеттеріне әсер етеді. Ылғалдың шамадан тыс көп немесе аз болуы технологиялық қиындықтар туғызуы мүмкін.

Сусымалылық. Ұнтақ немесе түйіршіктердің бункерден қалыпқа біркелкі түсу қабілетін сипаттайды. Сусымалылықтың нашарлауы таблетка массасының ауытқуына әкелуі мүмкін.

Бөлшек өлшемі. Бөлшектердің өлшемі мен таралуы қоспаның біркелкілігіне, сығымдалуына және дайын өнімнің қасиеттеріне әсер етеді.

Таблеткалардың массасы. Таблеткалардың белгіленген массаға сәйкестігін және олардың арасындағы ауытқуды бағалау үшін өлшенеді.

Қалыңдығы. Таблетканың геометриялық өлшемін және өндіріс процесінің тұрақтылығын сипаттайды.

Қаттылығы. Таблетканың механикалық әсерге төзімділігін көрсетеді. Қаттылықтың тым төмен болуы таблетканың үгітілуіне, ал шамадан тыс жоғары болуы ыдырау мен босап шығу ерекшеліктерінің өзгеруіне әкелуі мүмкін.

4. Полимерлі гельдер мен жақпамайлар өндірісіндегі бақылау

Гельдер мен жақпамайларды өндіру кезінде полимердің гидратациясы, араластыру режимі және жүйенің құрылым түзуі өнім сапасына тікелей әсер етеді.

Негізгі бақылау көрсеткіштері:

- pH мәні: полимердің иондануына, гель түзуіне және дәрілік заттың тұрақтылығына әсер етуі мүмкін.
- Тұтқырлық: препараттың жағылуын, ағуын және құрылымының сақталуын сипаттайды.
- Біртектілік: дәрілік зат пен қосымша компоненттердің бүкіл көлем бойынша біркелкі таралуын көрсетеді.
- Ауа көпіршіктерінің болмауы: препараттың сыртқы түріне, көлемдік біркелкілігіне және қаптамаға дұрыс толтырылуына әсер етеді.

Араластыру жылдамдығы мен ұзақтығы полимердің толық гидратациялануын және компоненттердің біркелкі таралуын қамтамасыз етуі керек. Араластыру режимі дұрыс таңдалмаса, ауа көпіршіктері түзіліп, препараттың құрылымы өзгеруі мүмкін.

5. Полимерлі үлбірлер мен микрокапсулалар өндірісіндегі бақылау

Полимерлі үлбірлер

Үлбір өндірісінде полимер ерітіндісінің қасиеттері, құю немесе жабын жағу режимі және кептіру жағдайлары бақыланады.

Негізгі көрсеткіштер:

- үлбірдің қалыңдығы;
- бірлік ауданға шаққандағы массасы;
- дәрілік заттың біркелкі таралуы;
- ылғалдылығы;
- механикалық беріктігі;
- сыртқы түрі мен ақаулардың болмауы.

Қалыңдықтың немесе кептіру дәрежесінің біркелкі болмауы үлбірдің механикалық қасиеттеріне және дәрілік заттың босап шығуына әсер етуі мүмкін.

Микрокапсулалар

Микрокапсулаларды өндіру кезінде дисперсияның тұрақтылығы, бөлшектердің түзілуі және кептіру немесе қатайту процесі бақыланады.

Негізгі көрсеткіштер:

- бөлшектердің өлшемі мен өлшемдік таралуы;
- бөлшектердің морфологиясы;
- дәрілік заттың инкапсуляция тиімділігі;
- дәрілік заттың бөлшектер арасында біркелкі таралуы;
- ылғалдылығы;
- өндірістік процестің қайталанғыштығы.

Технологиялық параметрлердің ауытқуы бөлшектердің шамадан тыс іріленуіне, агрегацияға немесе дәрілік заттың босап шығу профилінің өзгеруіне әкелуі мүмкін.

6. Өндірістік нәтижелерді құжаттау және технологиялық ауытқуларды бағалау

Ішкі өндірістік бақылаудың маңызды бөлігі – барлық өлшеу нәтижелері мен технологиялық әрекеттерді тиісті құжаттамада тіркеу.

Құжаттамада әдетте мыналар көрсетіледі:

1. Бақылау жүргізілген өндірістік кезең.
2. Бақыланған параметрдің атауы және белгіленген шектері.
3. Нақты өлшеу нәтижелері.
4. Өлшеу күні, уақыты және жауапты қызметкер.
5. Қолданылған аспап немесе бақылау әдісі.
6. Анықталған ауытқулар және қабылданған шаралар.

Технологиялық ауытқу – өндіріс параметрінің бекітілген талаптардан шығуы немесе белгіленген процестің орындалмауы.

Ауытқу анықталған кезде оның ықтимал себептері зерттеліп, өнім сапасына әсері бағаланады. Қажет болған жағдайда өндіріс кезеңі тоқтатылып, қосымша сынақтар жүргізіледі және түзету немесе алдын алу шаралары қабылданады.

Құжаттаманың толықтығы өнімнің өндірістік тарихын қадағалауға, шешімдердің негізділігін көрсетуге және қайталанатын мәселелердің алдын алуға мүмкіндік береді.

7. Ішкі өндірістік бақылаудың дайын өнім сапасына әсері

IPC дайын өнімнің сапасына бірнеше бағытта әсер етеді:

- шикізат пен жартылай өнімдердің белгіленген талаптарға сәйкестігін қамтамасыз етеді;
- технологиялық параметрлердің тұрақтылығын сақтайды;
- масса, қалыңдық, қаттылық және тұтқырлық сияқты көрсеткіштердің ауытқуын азайтады;
- ақаулы өнімнің пайда болу қаупін төмендетеді;
- өнім сапасының сериядан серияға қайталануына көмектеседі.

Мысалы, таблеткаларды престеу кезінде масса мен қаттылықты бақылау физикалық қасиеттердің тұрақтылығын бағалауға мүмкіндік береді. Гель өндірісінде pH пен тұтқырлықты бақылау өнімнің құрылымы мен қолдану қасиеттерін сақтауға көмектеседі.

8. GMP талаптарына сәйкестігі

GMP талаптарына сәйкес ішкі өндірістік бақылау бекітілген рәсімдерге, технологиялық регламенттерге және құжатталған бақылау жоспарына негізделуі тиіс.

Негізгі талаптар:

- бақылау нүктелерін және қабылдау критерийлерін алдын ала белгілеу;
- өлшеу құралдарының жарамдылығы мен калибрлеуін қамтамасыз ету;
- персоналды оқыту;
- бақылау нәтижелерін уақытында тіркеу;
- ауытқуларды зерттеу және құжаттау;
- өндірістік процестерді валидациялау және қажет болған жағдайда қайта бағалау;
- сапаға әсер ететін өзгерістерді бақылау.

IPC шеңберіндегі барлық көрсеткіштерді әр өнім үшін бірдей қолдану міндетті емес. Бақылау жоспары дәрілік түрдің ерекшелігіне, технологиялық процестің тәуекелдеріне және бекітілген сапа талаптарына сәйкес жасалады.

Қорытынды

Ішкі өндірістік бақылау – фармацевтикалық өндірісте өнім сапасын қалыптастыру мен технологиялық процестердің тұрақтылығын қамтамасыз ететін негізгі құралдардың бірі. Таблеткаларда түйіршіктердің қасиеттері мен таблеткалардың физикалық көрсеткіштері, гельдер мен жақпамайларда pH, тұтқырлық және біртектілік, ал полимерлі үлбірлер мен микрокапсулаларда өлшемдік және құрамдық біркелкілік бақыланады. Нәтижелерді дұрыс құжаттау, ауытқуларды бағалау және GMP талаптарын сақтау дайын өнімнің сапасын, қауіпсіздігін және қайталанғыштығын қамтамасыз етеді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. In-Process Control дегеніміз не?
2. Ішкі өндірістік бақылаудың негізгі мақсаты қандай?
3. Таблеткалар өндірісінде қандай көрсеткіштер бақыланады?
4. Гельдер мен жақпамайлар үшін қандай технологиялық параметрлер маңызды?
5. Өндірістік ауытқулар қалай анықталады?
6. IPC нәтижелері қалай құжатталады?
7. GMP жүйесіндегі IPC рөлі қандай?
8. Полимерлі үлбірлер өндірісінде қандай көрсеткіштер бақыланады?
9. Ішкі өндірістік бақылау дайын өнім сапасына қалай әсер етеді?
10. Технологиялық процестің тұрақтылығы қалай бағаланады?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. Тумабаева А.М. *Контроль качества полимерных материалов*. – Алматы, 2016.

2. Мырзақожа Д.А. *Қазіргі заманғы зерттеу әдістері*. – Алматы, 2006.

3. Багров Ф.В. *Рефрактометрия и ИК-спектроскопия*. – Чебоксары, 1981.

4. Касьянова А.А., Добрынина Л.Е. *Лабораторный практикум по физике и химии ВМС*. – 1979.

5. Handbook of Pharmaceutical Excipients. – 2009.

6. Aulton's Pharmaceutics. – 2022.

7. USP General Chapters.

8. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).