4-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттар өндірісінде қолданылатын шикізат пен материалдардың сапасын бақылау. Кіріс бақылау және сынама алу

Мақсаты: келесі танымдық оқыту нәтижелерін қалыптастырады:

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттар өндірісінде қолданылатын шикізат пен материалдардың сапасын бағалау қағидаларын түсіндіру.
2. Кіріс бақылаудың негізгі кезеңдерін сипаттау.
3. Сынама алу тәртібі мен талаптарын меңгеру.
4. Шикізаттың сапа көрсеткіштерін анықтау әдістерін түсіндіру.

Дәрістің мазмұны

Фармацевтикалық өндірістегі шикізат сапасының дайын өнім сапасына әсері. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды өндіруде қолданылатын шикізаттардың түрлері: дәрілік заттар, полимерлер, қосалқы заттар, еріткіштер, қаптама материалдары.

Кіріс бақылаудың мақсаты мен міндеттері. Шикізаттың сәйкестігін растау үшін қолданылатын нормативтік құжаттар: спецификациялар, сертификаттар, фармакопеялық мақалалар. Шикізатты қабылдау, таңбалау, карантиндік сақтау және өндіріске жіберу тәртібі.

Сынама алудың негізгі қағидалары. Репрезентативті сынама түсінігі. Қаптамадан сынама алу әдістері, сынамалардың түрлері (бастапқы, біріктірілген, зертханалық сынама). Сынамаларды сақтау және тасымалдау талаптары.

Полимерлердің негізгі сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі, ерігіштігі, ылғалдылығы, тұтқырлығы, молекулалық массасы, pH көрсеткіші, тазалығы. Қосалқы заттардың және қаптама материалдарының сапасын бағалау ерекшеліктері.

Кіріс бақылау нәтижелерін құжаттау және шешім қабылдау тәртібі. GMP талаптарына сәйкес шикізат сапасын бақылауды ұйымдастыру.

1. Шикізат сапасының дайын өнім сапасына әсері

Фармацевтикалық өндірісте шикізат сапасы дайын дәрілік препараттың қауіпсіздігін, тиімділігін, тұрақтылығын және технологиялық қасиеттерін анықтайтын негізгі факторлардың бірі болып табылады.

Полимерлі фармацевтикалық препараттар өндірісінде шикізаттың физика-химиялық сипаттамалары ғана емес, оның тазалығы, микробиологиялық сапасы және басқа компоненттермен үйлесімділігі де маңызды.

Шикізат сапасының төмендеуі мынадай мәселелерге әкелуі мүмкін:

- дәрілік зат мөлшерінің белгіленген талаптарға сәйкес болмауы;
- полимер ерітіндісінің тұтқырлығы мен құрылымының өзгеруі;
- гельдердің тұрақтылығының төмендеуі;
- дәрілік заттың босап шығу жылдамдығының өзгеруі;

- микробтық ластану қаупінің артуы;
- дайын өнімнің сақтау мерзімінің қысқаруы.

Сондықтан шикізатты өндіріске жібермес бұрын оның сапасы белгіленген талаптарға сәйкес тексерілуі тиіс.

2. Полимерлі фармацевтикалық өндірісте қолданылатын шикізат түрлері

Фармацевтикалық өндірісте қолданылатын материалдар қызметіне қарай бірнеше топқа бөлінеді.

1. Дәрілік заттар (белсенді фармацевтикалық ингредиенттер). Препараттың негізгі фармакологиялық әсерін қамтамасыз етеді. Олардың сәйкестігі, тазалығы және мөлшері бақыланады.

2. Полимерлер. Дәрілік затты тасымалдаушы матрица, қабықша, гель немесе босап шығуды реттейтін жүйе ретінде қолданылады. Мысалы, карбомер, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), натрий альгинаты және поливинилпирролидон.

3. Қосалқы заттар. Препараттың технологиялық және функционалдық қасиеттерін реттейді. Оларға тұрақтандырғыштар, пластификаторлар, қоюландырғыштар, консерванттар және эмульгаторлар жатады.

4. Еріткіштер. Полимерлер мен дәрілік заттарды еріту немесе дисперсиялық орта қалыптастыру үшін пайдаланылады. Мысалы, тазартылған су және технологияға сәйкес таңдалған басқа еріткіштер.

5. Қаптама материалдары. Дайын препаратты сыртқы орта әсерінен қорғайды және сақтау мен тасымалдау кезінде сапасын сақтауға көмектеседі. Оларға шыны құтылар, полимерлік контейнерлер, түтікшелер, қақпақтар және үлбір материалдары жатады.

Әрбір шикізат түріне оның қызметі мен өнім сапасына ықпалына сәйкес бақылау талаптары белгіленеді.

3. Кіріс бақылаудың мақсаты мен міндеттері

Кіріс бақылау – фармацевтикалық өндіріске келіп түскен шикізаттың, қосалқы заттардың және қаптама материалдарының белгіленген талаптарға сәйкестігін тексеру жүйесі.

Негізгі міндеттері:

- жеткізілген материалдың атауы мен сәйкестігін растау;
- жеткізушінің құжаттарын тексеру;
- қаптаманың бүтіндігін және таңбалануын бағалау;
- қажетті сынақтарды жүргізу;
- материалдың сапасы туралы шешім қабылдау;
- талаптарға сәйкес келмейтін материалдардың өндіріске түсуіне жол бермеу.

Кіріс бақылау дайын өнім сапасына әсер етуі мүмкін ақауларды өндіріс басталғанға дейін анықтауға мүмкіндік береді.

4. Шикізат сапасын растайтын нормативтік құжаттар

Шикізаттың сапасын бағалау кезінде бірнеше құжат түрі пайдаланылады.

- Спецификация – материалға қойылатын сапа көрсеткіштерін, сынақ әдістерін және қабылдау критерийлерін белгілейді.
- Сапа сертификаты немесе талдау сертификаты (Certificate of Analysis, CoA) – белгілі бір партияның сынақ нәтижелерін көрсетеді.
- Фармакопеялық мақала – тиісті фармакопеяға енгізілген материалдарға арналған сапа талаптары мен сынақ әдістерін белгілейді.
- Техникалық құжаттама – материалдың сипаттамаларын, сақтау шарттарын және қолданылу ерекшеліктерін қамтуы мүмкін.

Құжаттардың болуы материал сапасын бағалаудың маңызды бөлігі болып табылады, бірақ олардың дұрыстығын және жеткізілген партияға сәйкестігін тексеру қажет. Қажет болған жағдайда кіріс сынақтары жүргізіледі.

5. Шикізатты қабылдау, таңбалау және сақтау тәртібі

Шикізаттың өндірістік айналымы бірнеше кезеңнен тұрады.

1. Шикізатты қабылдау

Жеткізу құжаттары, партия нөмірі және қаптаманың бүтіндігі тексеріледі.

2. Сәйкестендіру және тіркеу

Материалдың атауы, жеткізушісі және партиясы тіркеледі.

3. Карантиндік сақтау

Материал сапасы туралы шешім қабылданғанға дейін бөлек сақталады немесе мәртебесі электрондық жүйеде бақыланады.

4. Сынама алу және сапаны бақылау

Қажетті зертханалық сынақтар жүргізіліп, нәтижелер құжатталады.

5. Материал мәртебесі туралы шешім

Сәйкес материал өндіріске жіберіледі, ал сәйкес келмейтін материал оқшауланып, белгіленген тәртіппен қарастырылады.

Материалдарды сақтау кезінде температура, ылғалдылық, жарық әсері және қаптаманың герметикалығы ескеріледі. Полимерлердің кейбір түрлері ылғал сіңіруге немесе температура әсерінен қасиеттерін өзгертуге бейім болғандықтан, олардың сақтау шарттарын сақтау маңызды.

6. Сынама алудың негізгі қағидалары

Сынама алу – материалдың сапасын зерттеу үшін партияның белгілі бір бөлігін таңдап алу үдерісі.

Репрезентативті сынама – зерттелетін материалдың немесе партияның негізгі қасиеттерін барынша дұрыс сипаттайтын сынама.

Сынама алу рәсімі материалдың біртектілігін, қаптамалар санын, ықтимал ластану қаупін және жүргізілетін сынақтарды ескере отырып белгіленеді.

Сынама алудың негізгі қағидалары:

- бекітілген рәсім бойынша жұмыс істеу;
- сынаманың кездейсоқ ластануына жол бермеу;
- сынама алу құралдарының тазалығын қамтамасыз ету;
- әртүрлі партиялардың сынамаларын араластырмау;

- сынаманың шығу тегін және партия нөмірін тіркеу;
- тасымалдау мен сақтау кезінде сынама қасиеттерінің өзгеруіне жол бермеу.

Сынамалардың түрлері

1. Бастапқы сынама – бір қаптамадан немесе партияның белгілі бір нүктесінен алынған жеке үлгі.
2. Біріктірілген сынама – бірнеше бастапқы сынаманы біріктіру арқылы алынған үлгі. Оны дайындау барлық жағдайда емес, материалдың біртектілігі мен сынақ мақсатына сәйкес жүргізіледі.
3. Зертханалық сынама – зертханалық сынақтарға арналған, қажетті түрде дайындалған үлгі.

Қаптамадан сынама алу кезінде арнайы зондтар, сынама алғыштар немесе басқа жарамды құралдар қолданылуы мүмкін. Сынама алу тәсілі материалдың физикалық күйіне және ластану қаупіне сәйкес таңдалады.

Сынамалар тиісті контейнерлерге салынып, атауы, партия нөмірі, алынған күні және басқа қажетті деректермен таңбаланады. Сақтау және тасымалдау шарттары зерттелетін материалдың қасиеттерін сақтауы тиіс.

7. Полимерлердің негізгі сапа көрсеткіштері

Полимерлердің физика-химиялық қасиеттері оларды дәрілік жеткізу жүйелерінде қолдану тиімділігіне тікелей әсер етеді.

Көрсеткіш	Сапаны бағалаудағы маңызы
Сыртқы түрі	Түсі, агрегаттық күйі және көрінетін ақаулары бағаланады
Ерігіштігі	Полимердің қажетті ортада еру қабілетін сипаттайды
Ылғалдылығы	Сақтау тұрақтылығына және өңдеу қасиеттеріне әсер етеді
Тұтқырлығы	Ерітінділер мен гельдердің ағыс қасиеттерін бағалауға мүмкіндік береді
Молекулалық массасы	Полимердің құрылымы мен функционалдық қасиеттеріне ықпал етеді
pH көрсеткіші	Сулы полимер жүйелерінің қышқылдық-сілтілік қасиетін сипаттайды
Тазалығы	Қоспалар мен қажетсіз компоненттердің болуын бағалайды

Полимердің молекулалық массасы немесе тұтқырлығы өзгерсе, оның ерітінді түзуі, гель қалыптастыруы және дәрілік заттың босап шығуын реттеуі де өзгеруі мүмкін.

Сондықтан полимерді кіріс бақылау кезінде оның қолданылу мақсатына сәйкес келетін сапа көрсеткіштері анықталады.

8. Қосалқы заттар мен қаптама материалдарының сапасын бағалау

Қосалқы заттар дәрілік препараттың тұрақтылығына, біртектілігіне және қолдану қасиеттеріне әсер етеді. Олардың сапасын бағалау кезінде сәйкестігі, тазалығы, физика-химиялық қасиеттері және қажет болған жағдайда микробиологиялық көрсеткіштері тексеріледі.

Қаптама материалдарын бақылау кезінде:

- сыртқы түрі мен бүтіндігі;
- өлшемдері және функционалдық қасиеттері;
- герметикалығы;
- дәрілік препаратпен үйлесімділігі;
- препарат сапасына әсер етуі мүмкін заттардың бөліну қаупі бағалануы мүмкін.

Мысалы, гельдер мен жақпамайларға арналған полимерлік түтікшелер препараттың кебуіне немесе сыртқы ортамен жанасуына жол бермеуі керек. Капсулалар мен дәрілік үлбірлерге арналған материалдардың қасиеттері олардың ылғалмен әрекеттесуіне және механикалық беріктігіне әсер етеді.

9. Кіріс бақылау нәтижелерін құжаттау және шешім қабылдау

Кіріс бақылаудың барлық нәтижелері бекітілген рәсімдерге сәйкес құжатталады.

Құжаттамада әдетте:

- материалдың атауы мен партия нөмірі;
- жеткізуші туралы мәлімет;
- сынама алу күні және сынама алушы;
- қолданылған сынақ әдістері;
- алынған нәтижелер;
- спецификация талаптарымен салыстыру;
- материалдың мәртебесі;
- жауапты тұлғаның шешімі көрсетіледі.

Сынақ нәтижелері қабылдау критерийлеріне сәйкес келген жағдайда материалды өндіріске жіберуге рұқсат беріледі. Егер сәйкессіздік анықталса, материал оқшауланып, ауытқу белгіленген рәсім бойынша зерттеледі.

Сапаға жауапты қызметкер құжаттар мен сынақ нәтижелерін қарастырып, материалды қабылдау, қосымша зерттеу немесе қабылдамау туралы шешім қабылдайды.

10. GMP талаптарына сәйкес шикізат сапасын бақылау

GMP (Good Manufacturing Practice) талаптары фармацевтикалық өндірісте шикізаттың сапасын басқаруға, ластануды болдырмауға және барлық операциялардың қадағалануын қамтамасыз етуге бағытталған.

Негізгі қағидалар:

1. Шикізатты бекітілген жеткізушілерден алу және жеткізушілерді бағалау.
2. Әр партияны сәйкестендіру және мәртебесін белгілеу.
3. Сынама алуды бекітілген рәсімдер бойынша орындау.

4. Қажетті сынақтарды жүргізу және нәтижелерді құжаттау.
5. Шикізатты белгіленген жағдайларда сақтау.
6. Сәйкес келмейтін материалдарды өндіріске жібермеу.
7. Сынама алу, талдау және қабылдау операцияларын орындайтын персоналды оқыту.

GMP жүйесінде шикізат сапасы тек жеткізушінің сертификатымен ғана емес, тәуекелге негізделген кіріс бақылаумен және тиісті сапа құжаттамасымен қамтамасыз етіледі.

Қорытынды

Шикізат сапасы полимерлі фармацевтикалық препараттардың құрамы мен құрылымына, технологиялық өңделуіне, тұрақтылығына және қауіпсіздігіне тікелей әсер етеді. Кіріс бақылау материалдардың сәйкестігін растауға, сынама алудың дұрыстығын қамтамасыз етуге және сапасыз шикізаттың өндіріске түсуіне жол бермеуге бағытталған. Полимерлердің ерігіштігі, ылғалдылығы, тұтқырлығы, молекулалық массасы мен тазалығын бағалау, сынамаларды дұрыс сақтау және нәтижелерді құжаттау GMP талаптарына сәйкес сапаны басқарудың негізгі элементтері болып табылады.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Кіріс бақылаудың негізгі мақсаты қандай?
2. Полимерлі фармацевтикалық препараттар өндірісінде қандай шикізат түрлері қолданылады?
3. Репрезентативті сынама дегеніміз не?
4. Сынама алудың қандай кезеңдері бар?
5. Шикізаттың сәйкестігін қандай құжаттар растайды?
6. Полимерлердің негізгі сапа көрсеткіштерін атаңыз.
7. Неліктен шикізат карантиндік аймақта сақталады?
8. Полимерлердің тұтқырлығы мен молекулалық массасы қалай бақыланады?
9. Кіріс бақылау нәтижелері қандай құжаттарда тіркеледі?
10. GMP талаптары бойынша шикізат сапасын бақылаудың маңызы қандай?

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. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 917 p.
4. Aulton M.E., Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. – Elsevier, 2022.

5. Сливкин А.И., Краснюк И.И., Беленова А.С., Дьякова Н.А. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.
7. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).
8. United States Pharmacopeia (USP).
9. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.