Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері. Фармакопея және дәрілік заттардың сапасына қойылатын талаптар

Дәріс оқытушысы:
PhD, қауымд. профессор
Оңалбек Дамира Дүйсембекқызы
damira.onalbek@gmail.com

Фармацевтикалық талдау

Фармацевтикалық талдау – дәрілік заттар мен дәрілік өсімдік шикізатының сапасын бағалауға арналған ғылым және тәжірибелік әдістер жиынтығы. Оның негізгі мақсаты – дәрілік заттардың **қауіпсіздігін, тиімділігін және сапасын** қамтамасыз ету.

Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Фармацевтикалық талдау – дәрілік заттардың сапасын анықтауға бағытталған ғылым. Ол **дәрілік препараттардың қауіпсіздігін, тиімділігін және тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін** жүргізіледі. Жалпы принциптері дәрілердің сапасын кешенді және объективті бағалау үшін қажет.

Ғылыми дәлдік принципі

- Барлық әдістер химия, биология, физика заңдылықтарына сүйенеді.

Стандарттау принципі

- Барлық сынақтар бірыңғай фармакопеялық әдістермен жүргізіледі.
- Қолданылатын әдіс әрқашан бірдей нәтиже беруі керек.

Тиімділік және үнемділік принципі

- Әдістер фармацевтикалық өндіріс пен бақылау зертханаларында қолдануға ыңғайлы болуы тиіс.

Дәлдік және нақтылық принципі

- Әрбір талдау нәтижесі сенімді және қайталанбалы болуы қажет.

Қауіпсіздік принципі

- Талдау жүргізу кезінде дәрілік зат та, дайын өнім де, науқас та зиян шекпеуі тиіс.

Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Ғылыми дәлдік принципі

- Талдау нәтижесі **нақты, қайталанатын және дәлелді** болуы керек.
- Қолданылатын әдістер **ғылыми негізделген** және халықаралық стандарттармен тексерілген болуы тиіс.
- Қателік шегі (погрешность) белгілі бір диапазонда болуы қажет (±1–2% немесе ±5%).

Мысалы:

Спектрофотометр арқылы дәрінің концентрациясын анықтағанда, әр түрлі зертханада алынған нәтиже бір-біріне сәйкес келуі тиіс.



Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Стандарттау принципі

Барлық талдау жұмыстары **Фармакопея талаптарына** сәйкес жүргізілуі шарт.

Әдістер **нормативтік құжаттарда бекітілген** болуы қажет.

Халықаралық үйлестіру мақсатында дәрілер әртүрлі елдерде бірдей стандарттар бойынша бағаланады.

Мысал: Қазақстанда тіркелген дәрі Еуропа немесе АҚШ нарығына шығарылса, ол сол елдердің фармакопеясына сәйкес болуы тиіс.

Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Сапаны кешенді бағалау принципі. *Дәрілік заттың сапасын анықтау үшін* ***бірнеше әдісті үйлестіре қолдану қажет****.*

1. Органолептикалық әдістер

- Түсін, иісін, дәмін, мөлдірлігін бағалау.
- Жылдам әрі арзан, бірақ субъективті әдіс.

Мысал: сироптың түсі мен иісі сәйкес келуі тиіс.

2. Физикалық әдістер

- Балқу температурасы, сыну көрсеткіші, тығыздық, ерігіштік.
- Дәрінің физикалық қасиеттерін стандартпен салыстыру.
  Мысал: парацетамолдың балқу температурасы 169–170 °C.

Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

3. Химиялық әдістер

- Сапалық реакциялар (иондарды анықтау).
- Сандық әдістер (титриметрия – қышқыл-негіз, редокс, тұндыру, комплексонометрия).
  Мысалы: NaCl ерітіндісінде хлорид ионын анықтау үшін $AgNO_3$ қолданылады.

4. Физика-химиялық әдістер

- Спектроскопия (УФ, ИҚ, ЯМР).
- Хроматография (ЖЖХ, газдық).
- Электрофорез.
  Мысалы: антибиотиктердің қоспаларын ЖЖХ арқылы бөлу.

5. Биологиялық әдістер

- Жануарларда немесе жасушалық модельдерде әсерін бағалау.
- Әдетте антибиотиктер, гормондар, вакциналар үшін қолданылады.
  Мысалы: инсулин белсенділігін тышқандарға енгізіп тексеру.



Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Тиімділік және үнемділік принципі

- Әдістер **жылдам, қолжетімді, экономикалық жағынан тиімді** болуы қажет.
- Әсіресе өндірісте талдауларды жүргізу уақыты өте маңызды.
- **Мысал:**
- Фармацевтикалық зауытта әр партиядан алынған дәрілерді экспресс-әдістермен (УФ-спектроскопия) тексеру.



Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Дәлдік және нақтылық принципі

- Әрбір дәрі өзінің **химиялық, физикалық және биологиялық белгілерімен** расталуы керек.
- Сәйкестендіру реакциялары: түс түзілуі, тұнба пайда болуы, спектрлік сәйкестік.

Мысалы:

- Кофеинді сәйкестендіру үшін ИҚ-спектр қолданылады, ол эталон спектрмен салыстырылады.

Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Қауіпсіздік принципі

- Фармацевтикалық талдауда тек дәрінің өзі ғана емес, **талдау процесі де қауіпсіз** болуы керек.
- Зерттеушіні қорғау:
  - улы еріткіштермен жұмыс істеу кезінде жеке қорғаныс құралдарын қолдану;
  - желдеткіш шкафта тәжірибелер жасау.
- Қоршаған ортаны қорғау:
  - қалдықтарды арнайы тәсілмен жою;
  - химиялық заттарды канализацияға төкпеу.
- **Мысал:**
- Хлороформ, бензол сияқты еріткіштерді қолдану кезінде арнайы қауіпсіздік техникасын сақтау.

Фармацевтикалық талдаудың жалпы принциптері

Талдау нәтижесінің құжатталуы принципі

Әрбір талдау хаттамаға енгізіледі.

Құжатта:

- қолданылған әдіс,
- алынған нәтиже,
- салыстырылған стандарт көрсетіледі.

Бұл принцип халықаралық **GLP (Good Laboratory Practice)** стандартына сәйкес келеді.

Фармакопея: құрылымы мен маңызы

Фармакопея – дәрілік заттардың сапасына қойылатын міндетті талаптарды белгілейтін **ресми мемлекеттік нормативтік құжат**.

- Ол дәрілік препараттардың **стандартын, талдау әдістерін, сақтау шарттарын, қапталуын және тіркеу ережелерін** көрсетеді.
- Фармакопея – дәрі-дәрмектердің **«паспортындай»**, өйткені әрбір дәрінің сапа критерийлері онда толық жазылады.
- **Маңызы:**
- Дәрілердің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз етеді.
- Дәрілерді стандарттау мен тіркеуге негіз болады.
- Фармацевтикалық өндіріс пен зертханаларда **міндетті түрде қолданылады**.
- Халықаралық дәрі айналымын жеңілдетеді.

Фармакопеяның құрылымы

Фармакопея екі негізгі бөліктен тұрады:

1) Жалпы бөлімдер

Бұл бөлімде дәрілерді талдау үшін қолданылатын жалпы ережелер беріледі:

Талдау әдістері:

- титриметрия (қышқыл-негіз, редокс, тұндыру, комплексонометрия),
- спектроскопия (УФ, ИҚ, ЯМР),
- хроматография (ЖЖХ, газдық, ТШХ),
- масс-спектрометрия, электрофорез.

Стандартты ерітінділер:

- қышқылдар, сілтілер, тұздар.
- мысалы, NaOH ерітіндісі, HCl стандартты ерітіндісі.

Реактивтер мен индикаторлар:

- фенолфталеин, метил қызылы, бромтимол көгі.

Аппараттар мен құралдар сипаттамасы:

- спектрофотометр, рефрактометр, поляриметр, хроматограф.

Сынақтардың жалпы талаптары:

- ерігіштік, мөлдірлік, түс сынақтары.
- микробиологиялық тазалықты бағалау.

Фармакопея түрлері

- **Ұлттық фармакопеялар**
  - Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы (ҚР МФ).
  - Ресей фармакопеясы (РФ МФ).
  - Өзге елдердің ұлттық басылымдары.
- **Аймақтық фармакопеялар**
  - Еуропалық фармакопея (Ph. Eur.) – 39 ел қолданады.
  - Британ фармакопеясы (BP).
- **Халықаралық фармакопея (WHO)**
  - ДДСҰ әзірлейді, барлық мемлекеттерге үлгілік стандарт ретінде ұсынылады.
- **USP (United States Pharmacopeia)**
  - АҚШ-та ресми.
  - Дүниежүзінде беделді стандарттардың бірі.

Әрбір дәрілік затқа арналған жеке стандарт.

- **Мазмұны әдетте мынадай болады:**
- **Атауы** – халықаралық атауы (INN) және синонимдері.
- **Органолептикалық сипаттамасы** – түсі, иісі, дәмі, кристалл түрі.
- **Физика-химиялық қасиеттері** – ерігіштігі, балқу температурасы, тығыздығы.
- **Сәйкестендіру сынақтары** – сапалық реакциялар, спектрлік талдау.
- **Тазалық сынақтары** – бөгде қоспалардың, ауыр металдардың, суланудың лимиттері.
- **Сандық анықтау әдістері** – титриметрия, спектрофотометрия, хроматография.
- **Сақтау шарттары** – температура, жарық, ылғал деңгейі.
- **Жарамдылық мерзімі**.
- **Мысал (Аскорбин қышқылы):**
- Ақ түсті кристалды ұнтақ, әлсіз қышқыл дәмі бар.
- Суда жақсы ериді.
- Балқу температурасы: 190–192 °C.
- Сәйкестендіру: УФ-спектр немесе Fe^{3+} тұзымен реакция (қызғылт түсті кешен түзу).
- Қоспалар: ауыр металдар ≤ 0,001%.
- Сандық анықтау: иодометрия әдісі.
- Сақтау: қараңғы жерде, тығыз жабық ыдыста.



Жеке монографиялар (фармакопеялық мақалалар)

Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы

ҚР МФ – еліміздегі **дәрілік заттардың сапасын бақылауға арналған негізгі құжат**.
ҚР Денсаулық сақтау министрлігі бекітеді.
Барлық фармацевтикалық өндіріс, зертхана, дәріхана мекемелеріне міндетті.
Құрылымы:
Жалпы ережелер (талдау әдістері).
Жеке монографиялар (дәрілер, дәрілік өсімдік шикізаты, көмекші заттар).
Қосымшалар (стандартты ерітінділер, реактивтер).
Маңызы:
Қазақстан нарығындағы дәрілердің сапасын бір деңгейде ұстайды.
Халықаралық стандарттарға үйлесімділікті қамтамасыз етеді.
Жаңа дәрілер мен инновациялық технологиялар енгізілген сайын жаңартылып отырады.

Аймақтық фармакопеялар

USP (United States Pharmacopeia, АҚШ)

- Әлемдегі ең беделді фармакопеялардың бірі.
- АҚШ-тағы барлық дәрі-дәрмектер осы стандарттарға сәйкес келуі тиіс.

European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)

- 39 еуропалық мемлекет бірлесіп қолданады.
- Еуропалық Одақтағы барлық дәрілер үшін міндетті құжат.

Japanese Pharmacopoeia (JP)

- Жапонияда ресми қолданылады, халықаралық беделге ие.

British Pharmacopoeia (BP)

- Ұлыбританияда қолданылады, кейбір елдерде қосымша стандарт ретінде қабылданған.

Халықаралық деңгейдегі талаптар

Дәрілік заттардың сапасы тек ұлттық деңгейде ғана емес, **халықаралық деңгейде** де үйлестірілуі қажет. Себебі дәрілер бір елде жасалып, екінші елде қолданылады. Егер сапа стандарттары бірдей болмаса, дәрілік заттардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне күмән туындайды.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ, WHO) талаптары

International Pharmacopoeia (Халықаралық фармакопея)

- ДДСҰ дайындайтын құжат.
- Барлық елдерге ортақ үлгілік стандарт ретінде қабылданады.
- Жаңа дәрілерді енгізу, сапаны бақылау әдістерін жаңарту үшін қолданылады.

WHO GMP (Good Manufacturing Practice – Дұрыс өндірістік тәжірибе)

- Дәрі өндіретін зауыттар дәріні тазалық, сапа және қауіпсіздік талаптарына сай шығаруы керек.
- Жабдықтар, шикізат, өндіріс процесі, қызметкерлер дайындығы – барлығы қатаң бақыланады.

WHO Guidelines for Quality Assurance

- Дәрілердің сақталуы, тасымалдануы, қапталуы және тіркеу кезеңдеріне арналған ережелер.

ICH (International Council for Harmonisation) талаптары

ICH – халықаралық үйлестіру кеңесі, 1990 жылдан жұмыс істейді.
Мүшелері: Еуропалық Одақ, АҚШ, Жапония, кейіннен басқа елдер қосылды.

Негізгі бағыттары

Quality (Q – сапа стандарттары)

- Дәрілік заттардың тұрақтылығы (stability studies).
- Қоспалардың лимиттері (impurity limits).
- Аналитикалық әдістерді валидациялау.

Safety (S – қауіпсіздік)

- Уыттылықты (toxicology) зерттеу.
- Жануарларда сынау ережелері.

Efficacy (E – тиімділік)

- Клиникалық зерттеу кезеңдері.
- Клиникалық деректерді халықаралық деңгейде біріздендіру.

Multidisciplinary (M – көпсалалы талаптар)

- Электрондық деректерді тапсыру стандарттары (eCTD).
- Фармакогеномика талаптары.

Халықаралық сертификаттау жүйелері

- **GMP (Good Manufacturing Practice – өндірістік стандарттар).**
- **GLP (Good Laboratory Practice – зертханалық стандарттар).**
- **GCP (Good Clinical Practice – клиникалық зерттеу стандарттары).**
- **GDP (Good Distribution Practice – дәрілерді тарату және сақтау стандарттары).**

Бұл талаптар дәрінің өмірлік циклының әр кезеңін қамтиды:

- зертханалық зерттеу,
- өндіріс,
- клиникалық сынақ,
- тасымалдау және сақтау.

Халықаралық үйлестірудің пайдасы

Дәрілердің сапасын бүкіл әлемде бір деңгейде қамтамасыз ету.

Дәрілердің әр елде бөлек тексерілуін азайту.

Халықаралық сауданы жеңілдету.

Пациенттер үшін қауіпсіз әрі тиімді дәрілердің қолжетімділігін арттыру.

Фармакопеяның маңызы

Ғылыми тұрғыдан:

- Дәрілердің сапасын бағалауда бірыңғай әдістемелер береді.

Құқықтық тұрғыдан:

- Міндетті мемлекеттік құжат, сот-медициналық сараптамаларда да қолданылады.

Халықаралық тұрғыдан:

- Дәрілік заттардың сапасын әлемдік деңгейде үйлестіреді.
- Халықаралық саудада дәрілердің сапасын растаудың негізгі құралы.

Практикалық тұрғыдан:

- Дәріханадағы дайындалатын препараттардың сапасын тексеруге мүмкіндік береді.
- Өндіріс пен зертханада негізгі нұсқаулық қызметін атқарады.

Дәрілік заттардың сапасына қойылатын негізгі талаптар

Сапа – дәрілік заттың фармакопеялық талаптарға және тіркеу құжаттамасында көрсетілген сипаттамаларға сәйкестігі.

Яғни, сапа – бұл дәрінің **қауіпсіздігі, тиімділігі және тұрақтылығының кепілі**.

1) Тиімділік

- Препарат көрсетілген фармакологиялық әсерді беруі тиіс.
- Клиникалық сынақтармен дәлелденеді.

2) Қауіпсіздік

- Уытты қоспалар, бөгде заттар, ауыр металдар мөлшері рұқсат етілген шектен аспауы керек.
- Аллергиялық реакциялар тудырмауы тиіс.

3) Сапалық сәйкестендіру

- Препарат құрамында нақты көрсетілген белсенді зат болуы қажет.
- Сәйкестендіру үшін химиялық реакциялар, спектроскопия, хроматография қолданылады.

4) Сандық құрам (дозалау дәлдігі)

- Белсенді зат мөлшері фармакопеядағы диапазонға сәйкес болуы тиіс (әдетте ±5% шегінде).
- Артық немесе кем дозада болуы қауіпті.

Дәрілік заттардың сапасына қойылатын негізгі талаптар

5) Тазалық

- Бөгде қоспалардан, синтез қалдықтарынан, микробиологиялық ластанудан бос болуы қажет.
- ҚР МФ және Еуропа фармакопеясы әр зат үшін **лимит нормаларын** береді.

6) Сақталу тұрақтылығы

- Жарамдылық мерзімі ішінде химиялық құрамы, белсенділігі және қауіпсіздігі өзгермеуі тиіс.
- Жарық, ылғал, температура әсеріне төзімді болуы керек.

7) Фармакологиялық эквиваленттілік

- Бірдей белсенді зат әртүрлі өндірушілерден шықса да, фармакологиялық әсері тең болуы тиіс (генерик – оригинал препаратқа сәйкес келуі керек).

Физика-химиялық талаптар

Органолептикалық көрсеткіштер	Түс, иіс, дәм, консистенция (дәрілердің стандартты сипаттамасына сәйкес болуы).
Физикалық қасиеттер	Балқу температурасы, қайнау температурасы, тығыздық, сыну көрсеткіші.
Химиялық тазалық	Қышқылдар, сілтілер, ауыр металдар, пестицидтер, радионуклидтер шекті деңгейден аспауы тиіс.
Микробиологиялық тазалық	Патогенді микроорганизмдер болмауы керек (*E. coli, Salmonella, S. aureus*). Стерильді препараттарда (инъекциялық, көз тамшылары) **абсолютті стерильдік** талап етіледі.

Биофармацевтикалық талаптар

Биожетімділік (Bioavailability)

- Дәрінің белсенді заттарының ағзаға сіңу жылдамдығы мен толықтығы.

Биоэквиваленттілік

- Әртүрлі фирмалар шығарған бірдей дәрілердің ағзадағы әсері бірдей болуы тиіс.

Фармакокинетикалық қасиеттері

- Препараттың сіңуі, таралуы, метаболизмі және шығарылуы болжамды болуы керек.

Биофармацевтикалық талаптар дәрілік заттың ағзаға жеткізілу тиімділігіне, яғни **дәрінің клиникалық әсерінетікелей қатысты.**

1) Биожетімділік (Bioavailability)

- Белсенді заттың дәрілік форма құрамынан қанға өтіп, фармакологиялық әсер етуге қабілетті мөлшері. **Маңызы:** егер биожетімділік төмен болса, препараттың клиникалық тиімділігі де төмен болады.
- Мысалы:
  - Ішке қабылданған аскорбин қышқылының биожетімділігі ~70%.
  - Тамыр ішіне енгізілгенде — 100%.

2) Биоэквиваленттілік (Bioequivalence)

- Әртүрлі өндірушілердің бірдей белсенді заттан жасалған дәрілерінің ағзадағы әсерінің ұқсастығы.
- Генерик дәрілерді тіркеуде басты талап.

3) Сіңу жылдамдығы мен толықтығы

- Дәрілік форма белсенді затты тез және толық босатып шығару керек.
- Мысалы: Таблетка — 15–30 мин ішінде ыдырап, белсенді зат бөлінуі тиіс. Ерітінді — бірден сіңеді.

4) Фармакокинетикалық үйлесімділік

- Препараттың сіңуі, таралуы, метаболизмі және шығарылуы болжамды, тұрақты болуы тиіс.

5) Биофармацевтикалық жіктеу жүйесі (BCS – Biopharmaceutics Classification System)

- Препараттар **ерімталдық** және **өткізгіштік** деңгейіне қарай 4 топқа бөлінеді:
- I класс: Жоғары ерімталдық + Жоғары өткізгіштік (мысалы, парацетамол).
- II класс: Төмен ерімталдық + Жоғары өткізгіштік (мысалы, кетопрофен).
- III класс: Жоғары ерімталдық + Төмен өткізгіштік (мысалы, ранитидин).
- IV класс: Төмен ерімталдық + Төмен өткізгіштік (мысалы, такролимус).

Дәрілік формаға қойылатын талаптар

Дәрілік форма – белсенді затты пациентке ыңғайлы әрі тиімді жеткізу тәсілі.

Жалпы талаптар:

- **Біртектілік** – құрамындағы белсенді және қосымша заттар біркелкі таралуы керек.
- **Дозаның дәлдігі** – әрбір доза (таблетка, ампула) фармакопеядағы нормаға сәйкес болуы тиіс.
- **Ыдырау/ерігіштік уақыты** – препарат қажетті уақытта босатылуы қажет.
- **Физика-химиялық тұрақтылық** – сақтау кезінде өзгермеуі тиіс.
- **Сәйкестік** – дәрінің әсер ету орнына жеткізуге ыңғайлы болуы қажет.



Дәрілік формаларға нақты талаптар:



Таблетка

- Біркелкі масса, сынбайтын, бірақ оңай ыдырайтын болуы тиіс.
- Ыдырау уақыты: 15–30 мин.
- Беттік қабаты тегіс, түсі біркелкі.

Капсула

- Ішіндегі ұнтақ немесе сұйықтық мөлшері дәл болуы тиіс.
- Қабығы 15–20 мин ішінде асқазанда еруі қажет (егер арнайы ішекке төзімді түрі болмаса).

Ерітінділер (ішке және инъекциялық)

- Мөлдір, бөгде бөлшектерсіз.
- Түсі, иісі, дәмі стандартқа сәйкес.
- Инъекциялық ерітінділер — стерильді, пирогенсіз.

Суспензия

- Біртекті, тұнбасын шайқағанда қайта қалпына келуі тиіс.
- Тұрақтандырғыш заттар қосылады.

Май, крем, гель

- Консистенциясы біртекті, бөгде бөлшексіз.
- Қолдану кезінде оңай жағылып, теріге жақсы сіңуі қажет.

Ұнтақтар

- Біртекті түйіршік мөлшері, жеңіл еритін немесе суспензия түзетін болуы тиіс.

Суппозиторий (шам)

- Бөлме температурасында қатты, дене температурасында толық еруі қажет.

Қаптамаға қойылатын талаптар



Қаптама дәріні сақтау, қорғау және дұрыс қолдану үшін қажет.

- **1) Қорғаныштық функция**
- Препаратты:
  - жарықтан,
  - ылғалдан,
  - температура әсерінен,
  - механикалық зақымданудан қорғауы тиіс.
- **2) Материалдың инерттілігі**
- Қаптама дәрімен химиялық реакцияға түспеуі керек.
- Көбіне шыны, алюминий фольга, полимер қолданылады.
- **3) Герметикалығы**
- Ауа өткізбейтін, герметикалық болуы қажет (әсіресе инъекциялық және стерильді препараттарда).

4) Ақпараттық талаптар (таңбалану) Қаптама бетінде міндетті түрде көрсетіледі:

- дәрінің атауы (INN және сауда атауы),
- дозасы,
- шығарылу түрі,
- серия (партия) нөмірі,
- өндірілген күні,
- жарамдылық мерзімі,
- сақтау шарттары,
- өндірушінің атауы мен мекен-жайы,
- тіркеу нөмірі.

5) Арнайы талаптар

- Балаларға арналған препараттар – балаларға қауіпсіз қақпақпен (child-resistant).
- Инъекциялық препараттар – ампула немесе флакон стерильді болуы тиіс.
- Сезімтал заттар (гормондар, витаминдер, антибиотиктер) — қара шыныда қапталуы тиіс.

Қаптамаға қойылатын талаптар



Назарларыңызға рахмет!

