



ПОЛУПРОДУКТ.

Полупродукт - это частично обработанное сырье, которое должно пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем оно станет готовым продуктом.

Или согласно проекту новых правил GMP **Промежуточная продукция (intermediate product)** - частично обработанное исходное сырье, которое должно пройти последующие стадии производства прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией. Таким образом, полупродукт может содержать не только ФС, но и вспомогательные вещества.



На первом этапе химико-фармацевтические исследования используется полный набор аналитических методов для получения максимальной информации о превращениях исходного продукта в целевой продукт.

Итоговым документом научно-исследовательского этапа создания лекарственных средств является лабораторная пропись, содержащая исходные данные для составления технологических регламентов по сырью, описание всех стадий процесса получения конечного продукта и условий их проведения, показатели его качества, характеристики полупродуктов и др. На производственных этапах на основе полученной научно-исследовательской информации разрабатываются конкретные оптимальные методики аналитического контроля производства и показателей качества лекарственных средств.



При разработке научно обоснованных аналитических методик применительно к конкретным анализируемым объектам (состав, назначение и применение) руководствуются известными критериями выбора подходящего аналитического метода, основные из них: информативность, специфичность, чувствительность, воспроизводимость и правильность, оперативность (экспрессность), экономичность.

На научно-исследовательском этапе поиска и изучения фармакологически активных соединений, где для получения достоверной информации от методик требуется высокая чувствительность и специфичность, используются элементный микроанализ, ЯМР-спектроскопия, ИК- и УФ-спектрометрия, масс-спектрометрия, методы разделения, в частности хроматографические, микробиологические, ферментативные и другие методы. Разумеется, используются также классические методы аналитической химии (титриметрические и др.).



Аналитический контроль в производстве лекарственных средств

В настоящее время происходит смещение акцента с анализа готовой продукции на аналитический контроль производства, т.е. качество должно быть заложено в продукт и контролироваться в процессе производства. Это означает, что аналитический контроль производства лекарственных средств должен проводиться в полном соответствии с действующей нормативной документацией: технические условия (ТУ), ГОСТы на сырье и материалы, стандарты предприятия на полупродукты, производственные инструкции, фармакопейные статьи и др.

Изучение позиции аналитического контроля в процессе управления технологическими процессами позволило определить взаимосвязь отдельных его функций в общей системе производства и при разработке технической документации





Лабораторный регламент.

На основании исходных данных лабораторной прописи для составления лабораторного регламента проводятся исследования по окончательному выбору схемы синтеза лекарственного вещества. При этом подбираются также методы анализа, позволяющие по ходу процесса исследовать химические превращения и устанавливать структуры побочных и промежуточных продуктов на всех стадиях синтеза.

Предпочтение отдается универсальным методам анализа, обеспечивающим наибольшую информативность: **ЯМР, хромато-масс-спектрометрия, ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография, ВЭЖХ, полярография** и др. Такой подход обусловлен тем, что на данном этапе разработки регламента рассматриваются различные варианты сырья и полупродуктов, оптимизируются (в масштабах лабораторного регламента) технологические параметры (температура, продолжительность реакции, рН и т.п.), определяется максимальное число контрольных точек, исследуется влияние природы и количества примесей на последующие процессы и определяется требуемая степень очистки полупродуктов, а иногда и исходного сырья.



Опытно-промышленный регламент.

Параметры технологических процессов, записанные в лабораторном регламенте, проверяются на пилотной установке. При этом с применением методик анализа, заложенных в лабораторный регламент, уточняется состав реакционных смесей, требующий контроля, устанавливаются более узкие диапазоны измеряемых концентраций, определяются окончательные контрольные точки и периодичность анализов. На основе полученных результатов предварительно разработанные методики адаптируются к условиям опытно-промышленного производства. При отработке технологии в этом масштабе используется в основном оборудование и контрольно-измерительные приборы промышленного исполнения (рН-датчики, расходомеры, термометры, термисторы и т.д.).



Промышленный регламент.

Промышленный регламент устанавливает частоту анализов, методики, исполнителя и т.д. — все нормы, которые предусмотрены ГОСТом на составление технологических регламентов.

Для надежного осуществления постадийного производственного аналитического контроля должны быть обеспечены следующие основные требования и условия:

- правильный (оптимальный) выбор аналитического метода;
- обучение персонала аналитической службы;
- снабжение необходимыми аттестованными и прошедшими поверку приборами определенного класса точности, обеспечение их оперативным и квалифицированным обслуживанием;
- снабжение реактивами определенной квалификации чистоты, лабораторной посудой и т.д.



Характеристика сырья, вспомогательных материалов, полупродуктов

Этот раздел должен содержать данные, регламентирующие требования к качеству сырья, материалов и полупродуктов, применяемых в данном производстве. Содержание раздела приводится по форме табл. 3.

Наименование	Обозначение НД	Сорт или артикул	Показатели, обязательные проверки	Примечание
1	2	3	4	5

Наименование сырья приводят в алфавитном порядке с подразделением на следующие группы: "А" - основное сырье и "Б" - вспомогательное сырье. В группу "А" включают все виды сырья и полупродуктов, получаемые извне для данного производства, в т.ч. из других цехов предприятия, и воду для технологических нужд. В группу "Б" включают сырье, материалы и комплектующие изделия, применяемые в технологическом процессе как вспомогательные (фильтры, упаковка, а также моющие и дезинфицирующие растворы, используемые при санитарной обработке помещений, оборудования и персонала).

В графу 4 включают основные показатели качества, которые независимо от наличия паспорта поставщика подлежат проверке перед использованием в производстве. Все показатели, включаемые в таблицу, приводятся с допустимыми отклонениями. Для субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных форм, показателями, обязательными для проверки, являются микробиологическая чистота, стерильность, содержание механических включений, апиrogenность (для субстанций, используемых в производстве инъекционных растворов).

Нормы микробиологической чистоты для разных категорий лекарственных средств, субстанций и вспомогательных материалов установлены Изменением N 2 от 29.10.2001 к ст. 187 ГФ XI вып. 2 "Методы микробиологического контроля лекарственных средств". В этом документе для каждой из 8 категорий ограничено содержание аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов, а также патогенных и др. кишечных бактерий.

В графе 5 рекомендуется указывать, для производства каких полупродуктов используется данный вид сырья.

Качество получаемых полупродуктов, передаваемых из цеха в цех или наработываемых в целях накопления для проведения следующей технологической стадии, должно регламентироваться стандартами предприятия (СТП).

Перечень промежуточных продуктов, получаемых в производстве, приводится по форме таблицы 4.

Наименование промежуточного продукта	Обозначение СТП	Нормативные требования	Стадия	Операция
			Где производится	Где используется
1	2	3	4	5





