ДӘРІС 15

ДӘРІС ТАҚЫРЫБЫ

Дәрілік препараттарға арналған реология және рентгендік дифракция бойынша талдау.

Дәріскер: PhD, Қауымдастырылған профессор
Кудайбергенова Батес Маликовна



Сурет — құралдардың жалпы иллюстрациялық көрінісі

Дәрістің мақсаты мен міндеттері

Мақсаты

Реологиялық және рентгендік дифракциялық талдау әдістерінің негіздерін меңгеріп, оларды дәрілік препараттардың қасиеттері мен сапасын бағалауда қолдануды түсіндіру.

Міндеттері

01 Реологияның негізгі ұғымдарын, тұтқырлық пен ағу қисығын сипаттау.

02 Тиксотропия мен тұтқыр-серпімді қасиеттердің фармацевтикалық маңызын түсіндіру.

03 XRPD принципін, Брэгг заңын және дифрактограммадағы шыңдарды талдау.

04 Реология мен XRPD нәтижелерін дәрілік өнім сапасын бағалауда байланыстыру.

Дәріскер: PhD, Қауымдастырылған профессор Кудайбергенова Батес Маликовна

Екі талдау бағыты: дәрілік өнімнің екі қыры

Реология материалдың ағынға және деформацияға жауабын өлшейді. Ұнтақ рентгендік дифракциясы (XRPD) кристалдық фазалардың құрылымдық «саусақ ізін» тіркейді. Екі әдіс әртүрлі қасиеттерді сипаттап, формуляция мен өндіріс сапасын толықтырады.

Әдіс	Негізгі сұрақ	Өнімге қатысты нәтиже
Реология	Үлгі қандай күшпен және қандай жылдамдықта ағады немесе пішінін өзгертеді?	Тұтқырлық, ағу шегі, тиксотропия, серпімділік; жағылу, құю, айдау және тұрақтылыққа қатысы
XRPD	Қатты құрамда қандай кристалдық фазалар бар және тор аралықтары қандай?	Фаза сәйкестендіру, полиморфтарды ажырату, кристалдылық пен тұрақтылықты зерттеу
Бірге қолдану	Формула қасиеті қандай физикалық құрылыммен байланысты болуы мүмкін?	Қатты фаза мен дисперсия/құрылым қасиеттерін параллель бағалау

Әдіс таңдау зерттеу сұрағына, үлгі түріне және жоспарланған сапа көрсеткішіне негізделеді.

Реологияның негізгі шамалары

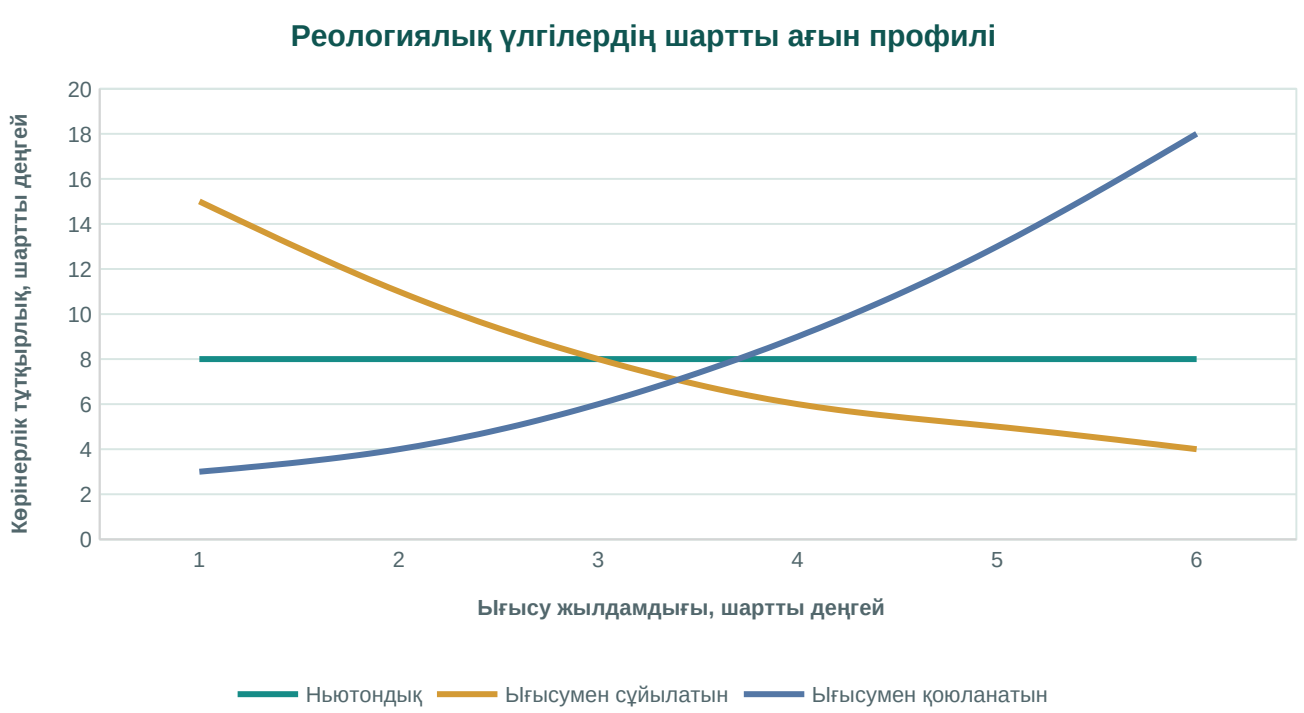
Қарапайым ығысу ағымында сұйықтың қабаттары әртүрлі жылдамдықпен қозғалады. Реометр қолданылған кернеу мен деформация жылдамдығын өлшеп, материалдың ағын қисығын береді.

Шама	Белгісі және бірлігі	Мағынасы
Ығысу кернеуі	τ немесе σ; Pa	Материалды деформациялауға түсірілген күштің ауданға қатынасы
Ығысу жылдамдығы	$\dot{\gamma}$; s^{-1}	Қабаттардың салыстырмалы қозғалыс жылдамдығы; өлшеу режимі үлгінің өңделуін модельдейді
Динамикалық тұтқырлық	η; Pa·s немесе mPa·s	Ньютондық сұйықта η = τ/$\dot{\gamma}$; бір материал үшін берілген температурада тұрақты мән
Көрінерлік тұтқырлық	η_{app}; Pa·s	Ньютондық емес жүйеде таңдалған shear rate кезінде есептелетін шартты мән
Деформация және модуль	γ — өлшемсіз; G′, G″ — Pa	Осцилляциялық тестте G′ серпімді энергияны, G″ тұтқыр энергия шығынын сипаттайды

Ньютон заңы: τ = η·$\dot{\gamma}$. Ньютондық емес гельдер, эмульсиялар мен суспензиялар үшін тұтқырлық ығысу жағдайына тәуелді болуы мүмкін.

Ағын қисығы: тұтқырлық ығысуға қалай жауап береді?

Төмендегі шартты график бірдей температурада ығысу жылдамдығы артқандағы көрінерлік тұтқырлықтың типтік бағытын көрсетеді. Нақты дәрілік өнімнің қисығын өлшемейінше, оны белгілі бір типке жатқызуға болмайды.

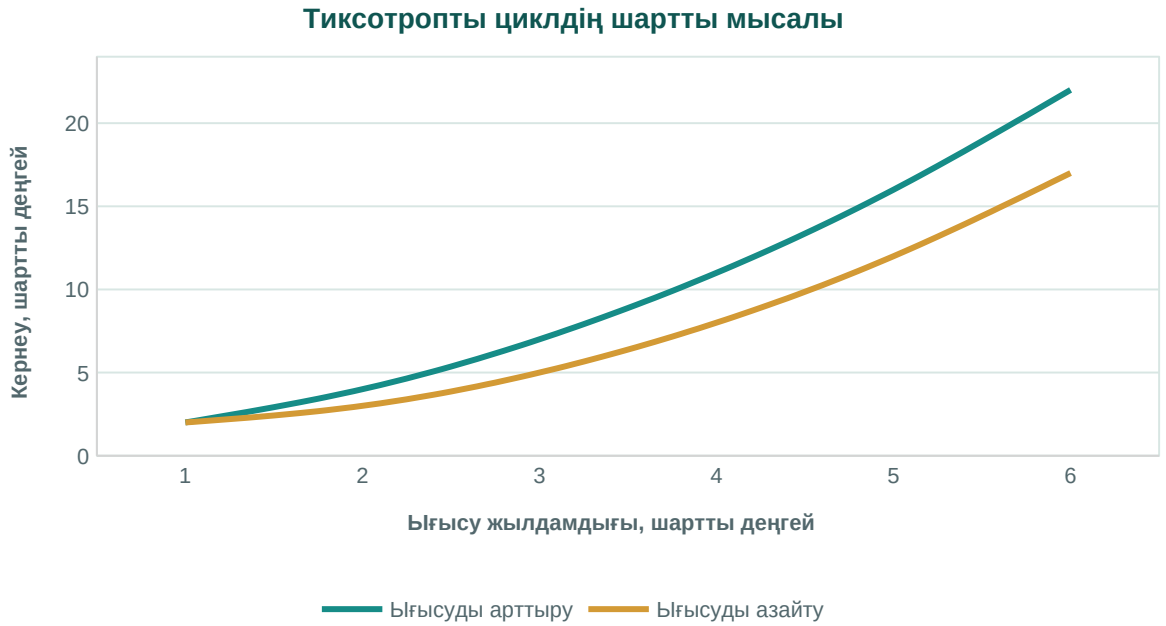


Ағын типі	ηapp жауабы	Мысал
Ньютондық	η тұрақты	Кейбір ерітінділер
Ығысумен сұйылу	Ығысу ↑: ηapp ↓	Крем, гель, полимер ерітіндісі
Ығысумен қоюлану	Ығысу ↑: ηapp ↑	Қою дисперсия
Ағу шегі	$\tau > \tau_0$ болғанда ағады	Құрылымды паста, суспензия

Көрсету үшін қолданылған шартты мәндер; эксперименттік дерек емес.

Тиксотропия және тұтқыр-серпімді мінез

Тиксотропты жүйеде құрылым ығысу әсерінен уақытқа тәуелді әлсірейді; тыныштықта оның бір бөлігі қайта қалпына келуі мүмкін. Осцилляциялық тестте G′ пен G″ материалдың серпімді және тұтқыр жауабын салыстыруға көмектеседі.



Параметр	Нені сипаттайды?	Формуляцияда маңызы
Тиксотроптық цикл	Өсу және кему қисықтарының айырмасы	Құрылымның ығысу кезінде бұзылып, тыныштықта қалпына келуі
G′ сақтау модулі	Серпімді энергия	Гель торының тұтастығы
G″ жоғалту модулі	Тұтқыр ағын энергиясы	Ағын мен ішкі үйкеліске жауап
tan δ = G″/G′	G″/G′ қатынасы	Тұтқыр және серпімді үлесті салыстыру

Тиксотропияны бағалағанда ығысу тарихын, тыныңу уақытын, температура мен геометрияны бірдей ұстау қажет.

Реометр және өлшеу тәртібі

Ротациялық реометр үлгіге айналу немесе осцилляция режимінде күш түсіріп, жауапты тіркейді. Геометрия үлгінің тұтқырлығына, бөлшек өлшеміне және күтілетін ығысу аралығына сай таңдалады.

Кезең	Бақыланатын шарт	Неге маңызды?
Үлгіні дайындау	Ауасыз біркелкі араластыру, қажет болса тынықтыру	Үлгінің бастапқы күйін біріздендіру
Геометрия	Конус-пластина, параллель пластина, коаксиалды цилиндр	Геометрияны үлгі қасиетіне сай таңдау
Температура	Термостаттап, тепе-теңдікке келтіру	Тұтқырлық температураға тәуелді
Режим	Ығысу, кернеу не уақыт сканері немесе осцилляция	Зерттеу сұрағына сай жауапты өлшеу
Тіркеу	Қисық, уақыт, режим және геометрияны жазу	Нәтижені қайталау және партияларды салыстыру



Реометрмен крем үлгісін өлшеу — иллюстрация

Көрінерлік тұтқырлықты сипаттағанда өлшеу температурасы мен ығысу жылдамдығы міндетті түрде көрсетіледі.

Дәрілік түрлер сапасындағы реология

Реологиялық профиль препараттың қолданылу жолына және технологиялық әрекеттерге жақын жағдайларда бағаланады. Бір ғана тұтқырлық мәні әрдайым толық сипаттама бермейді: құрылымды жүйелерде ағын қисығы мен уақытқа тәуелділік те маңызды.

Дәрілік түр/кезең	Реологиялық бақылау	Сапаға ықтимал қатысы
Крем, жақпа, гель	Ағын қисығы, ағу шегі, тиксотропия, осцилляциялық профиль	Жағылуы, таралуы, түтіктен шығуы, тұтынушы қолдануы
Суспензия	Төмен ығысу кезіндегі құрылым және араластырғандағы қайта таралу	Бөлшектердің шөгуі/қайта суспензиялануы мен құю қасиеті
Сироп және ерітінді	Тұтқырлық және температура/жылдамдық әсері	Құю, дозалау және сорғы арқылы айдау
Эмульсия	Ағын мінезі, құрылымның уақыттағы өзгерісі	Фаза тұрақтылығы мен механикалық өңдеуге жауап
Өндірістік араластыру	Уақытқа тәуелді күш пен ағын	Араластыру, сорғылау, құю және қаптау параметрлерін негіздеу

Талаптар өнімнің спецификациясы мен әзірлеу мақсатына қарай белгіленеді; әмбебап бір тұтқырлық шегі барлық өнімге бірдей қолданылмайды.

Рентгендік ұнтақ дифракциясының принципі

Кристалл торындағы периодты жазықтықтарға түскен рентген сәулелері белгілі геометрияда өзара күшейіп, детекторда дифракциялық максимумдар береді. Ұнтақтағы көптеген бағдарланған кристаллиттер өлшенетін 2θ–интенсивтік профиль түзеді.

Брэгг заңы

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Белгі	Түсіндірме	Дифрактограммадағы мәні
λ	Түскен рентген сәулесінің толқын ұзындығы	Өлшеу сәулелену көзі/аспапын сипаттайды
d	Кристалл тор жазықтықтарының арақашықтығы	Фазаға тән құрылымдық кеңістіктерді сипаттайды
θ	Түскен және шағылған сәулелер геометриясындағы Брэгг бұрышы	Аспап осінде әдетте 2θ бұрышы беріледі
n	Дифракция реттілігі	Құрылымға сай максимум шартын білдіреді

XRPD негізгі ақпарат: шыңның орны — тор аралығы; шыңдардың үйлесімі — фаза; салыстырмалы интенсивтік пен фон — үлгі мен өлшеу шарттарына тәуелді.

Дифрактометрдің бөліктері және үлгі дайындау

Ұнтақ XRPD өлшеуі аспап геометриясы мен үлгінің дайындалуына сезімтал. Сынамада бағдардың басым болып кетуі салыстырмалы шың интенсивтігін өзгертіп, фазалық салыстыруды қиындатуы мүмкін.



Ұнтақ XRPD үлгісін дайындау — иллюстрация

Құрамдас/қадам	Қызметі немесе ескерту
Рентген көзі және оптика	Сәуле үлгіге түседі; коллимация мен спектрлік құрамды аспап шарты басқарады
Үлгі ұстағыш және гониометр	Үлгіні қажетті геометрияда орналастырып, бұрышты сканерлейді
Детектор	Дифракцияланған сәуле қарқындылығын 2θ бойымен тіркейді
Ұнтақтау және толтыру	Қажет болса бөлшекті біркелкі ету; ұстағышқа тегіс, біркелкі бетпен орналастыру
Өлшеу және салыстыру	Фон, диапазон, қадам, уақыт пен стандарт/референсті тіркеу

Дифрактограмманы оқу және фазаны салыстыру

Дифрактограммада көлденең ось — дифракция бұрышы 2θ, тік ось — тіркелген интенсивтік. Белгісіз үлгіні референстік профильмен бірдей немесе салыстырмалы өлшеу жағдайында салыстырады.



Көрсеткіш	Қалай түсіндіріледі?
Шың орны	Тиісті d-арақашықтықты көрсетеді; фаза сәйкестендіруде маңызды
Шыңдар жиынтығы	Кристалдық фазаның профильдік сипаттамасын береді
Салыстырмалы интенсивтік	Үлгі бағдары, дайындау және өлшеу геометриясы өзгерткен болуы мүмкін
Аморфты үлес	Көбіне кең диффузиялық фон/гало түрінде байқалады

Профильдер түсіндіруге арналған шартты мысал; эксперименттік дерек немесе нақты API емес.

XRPD-ның фармацевтикалық қолданылуы

XRPD қатты күйдегі белсенді зат пен дайын өнімнің кристалдық күйін сипаттауда қолданылады. Полиморфтар, гидраттар және сольваттар бірдей химиялық құрамға ие бола тұра тор құрылымында өзгеше болуы мүмкін; қажет кезде өнім сапасына ықпалын бағалайды.

Міндет	XRPD арқылы бағалау	Қолдану мағынасы
Фазаны сәйкестендіру	Белгілі референстің шың орындары мен өрнегін белгісіз үлгімен салыстыру	API фазасын немесе шикізатты растау
Полиморфизм	Бір қосылыстың түрлі кристалдық формаларына тән профильді салыстыру	Технологиялық/тұрақтылық өзгерісін қадағалау
Гидрат/сольват	Торға кірген су не еріткішке байланысты жаңа фазаны зерттеу	Сақтау мен өңдеу кезінде қатты күй ауысуын талдау
Кристалдылық	Кристалдық шыңдар мен диффузиялық фонды бірге қарау	Кристалды және аморфты компоненттердің өзгерісін бақылау
Көпфазалы өнім	Аралас компоненттердің фазалық профильдерін ажырату	API, толтырғыш және пигмент секілді фазаларға баға беру

ICH Q6A шешім ағашы полиморфизмді бақылауды өнім қауіпсіздігіне, өнімділігіне немесе тиімділігіне ықпалына қарай негіздеуді ұсынады.

XRPD нәтижесіне әсер ететін факторлар

XRPD — көлемдік қатты фазаны зерттейтін әдіс. Жақсы сәйкестендіру үшін химиялық идентификация мен кристалдық фаза туралы тұжырымды ажырату және үлгінің матрицасын ескеру қажет.

Фактор	Өлшеу/интерпретацияға әсері	Бақылау тәсілі
Үлгінің бағдары	Басым бағдар кей шыңдардың интенсивтігін өзгертуі мүмкін	Ұнтақты біркелкі дайындау, айналдыру немесе қолайлы геометрияны таңдау
Бөлшек өлшемі және біртектілік	Шың кеңдігі, статистика және қайталанғыштыққа ықпал етеді	Ұнтақтау тәсілін және үлгі дайындауды стандарттау
Қоспаның фазалық үлесі	Аз үлес немесе қабаттасқан шыңдар байқалмай қалуы мүмкін	Матрицаға лайық әдіс, қажет болса қоспа/сандық модельді валидациялау
Аморфты бөлік	Кристалл емес материал айқын Брегг шыңдарын бермейді	Фонды және салыстырмалы/сандық тәсілдің жарамдылығын тексеру
Аспап және әдіс параметрлері	Сканерлеу ауқымы, қадам, уақыт, оптика және фон нәтижені өзгертеді	Параметрлерді жазу, стандарт пен жүйелік тексеруді қолдану

Реология мен XRPD-ны бірге бағалау

Екі әдістің нәтижесі бір-бірін алмастырмайды. Формуляцияны зерттегенде XRPD қатты күйдегі фазаны, реология өнімнің ағын/құрылым жауабын өлшейді. Бірге қолдану ықтимал себептерді бөлек физикалық деңгейлерде тексеруге мүмкіндік береді.

Зерттеу мысалы	Реология сұрағы	XRPD сұрағы	Біріктіріп түсіндіру
Крем/жақпа	Жағылу, ағын шегі, shear-тен кейінгі қалпына келу қалай?	Қатты API немесе пигменттің кристалдық фазасы өзгерді ме?	Қатты фазаны бақылау мен жағылу профилін қатар салыстыру
Суспензия	Тұтқырлық және қайта суспензиялану қалай?	API кристалдық формасы/фаза сақталған ба?	Қатты бөлшек күйі мен дисперсия қасиеттерін ажырату
Таблетка массасы/ұнтақ	Өңдеу кезіндегі ағым және нығыздалу мінезі қандай?	Қатты фазалар, полиморф немесе аморфты белгі бар ма?	Материал сапасын, процесс параметрін және өнім қасиетін үйлестіру
Тұрақтылық зерттеуі	Уақыт/температурадан кейін тұтқырлық пен құрылым өзгерді ме?	Жаңа фаза не кристаллдану байқалды ма?	Физикалық өзгерістерді ортогоналды әдіспен мониторингілеу

Салыстыруға бірдей партия, анықталған сақтау уақыты, температура және үлгі дайындау тәртібі қажет.

Қорытынды және дереккөздер

Реология	XRPD
Ағын мен деформацияға жауапты өлшейді.	Кристалдық тор мен фазаларға тән дифракцияны тіркейді.
Жағылу, құю, айдау, араластыру және құрылымдық тұрақтылыққа қатысты.	Фаза сәйкестендіру, полиморфизм, гидрат/сольват пен кристалдылықты зерттейді.
Көрінерлік тұтқырлық тек берілген ығысу жылдамдығы мен температурада мағыналы.	Шың орны мен жиынтығы негізгі, ал интенсивтікке үлгі дайындау әсер етуі мүмкін.

Негізгі әдебиеттер мен фармакопеялық дереккөздер

1. USP–NF <1911> Rheometry; <912> Viscosity—Rotational Methods; <914> Viscosity—Pressure Driven Methods. doi.org/10.31003/USPNF_M6238_02_01; M2305_01_01; M9410_01_01
2. USP–NF <941> Characterization of Crystalline and Partially Crystalline Solids By XRPD. doi.org/10.31003/USPNF_M99730_02_01
3. ICH Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products. database.ich.org/sites/default/files/Q6A_Guideline.pdf
4. NIST. X-Ray Diffraction glossary; USGS. X-Ray Powder Diffraction: theory and Bragg law. nist.gov; pubs.usgs.gov/info/diffraction/html
5. ISO/TR 20659-2:2024. Rheological test methods: time-dependent structural change (thixotropy). iso.org/standard/86378.html

Талдауды таңдаңыз: сұрақты анықтау → үлгіні стандарттау → параметрлерді негіздеу → нәтижені референспен салыстыру → қорытындыны әдіске сай шектеу.

Бақылау сұрақтары

Дәріс материалын қайталап, әр әдістің қандай қасиетті өлшейтінін түсіндіріңіз.

01 Реология нені зерттейді және тұтқырлықтың SI бірлігі қандай?

02 Ньютондық және Ньютондық емес сұйықтың айырмасы неде?

03 Shear-thinning және shear-thickening ағындары қалай ажыратылады?

04 Тиксотропия деген не және оны өлшеуде қандай факторлар бақыланады?

05 G′, G″ және tan δ қандай материалдық жауапты сипаттайды?

06 Крем, гель және суспензияларда реологиялық профиль не үшін қажет?

07 Ұнтақ XRPD дифракциясы қандай құрылымдық ақпарат береді?

08 Брэгг заңының формуласы және d, θ, λ шамалары нені білдіреді?

09 Дифрактограммадағы шың орны, интенсивтік және аморфты гало қалай түсіндіріледі?

10 Фармацевтикада полиморфизмді XRPD арқылы бақылау неге маңызды?

11 Үлгіні дайындау мен кристаллит бағдары XRPD нәтижесіне қалай әсер етуі мүмкін?

12 Реология мен XRPD-ны бір дәрілік өнімді зерттеуде қалай толықтырып қолдануға болады?