әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
Химия және химиялық технология факультеті
Органикалық заттар , табиғи қоспалар мен полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасы

«Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау» пәні бойынша

10-Дәріс. Полимерлер негізіндегі гельдердің, жақпамайлардың, кремдердің және басқа жұмсақ дәрілік түрлердің сапасын бақылау

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Дәрістің мақсаты мен оқу нәтижелері

Дәрістің мақсаты

•Жұмсақ дәрілік түрлердің құрамы, жіктелуі және қолданылуын түсіндіру.
•Жақпамай негіздерінің қасиеттерін салыстыру және дұрыс таңдау принциптерін меңгеру.
•Жақпамай, крем, паста және гельдерді дайындау технологияларын қарастыру.
•Сапаны бақылау мен фармакопеялық талаптарды сипаттау.

Оқу нәтижелері

•Жұмсақ дәрілік түрлерді бір-бірінен ажыратады.
•Негіз түрін препараттың мақсатына сай таңдайды.
•Инкорпорация және балқыту әдістерінің кезеңдерін түсіндіреді.
•Стерильді офтальмологиялық өнімдерге қойылатын талаптарды атайды.
•Сапа көрсеткіштері мен қаптама талаптарын сипаттайды.

Жұмсақ дәрілік түрлер: жалпы сипаттама

•**Жақпамайлар, кремдер және гельдер** — теріге және шырышты қабықтарға жағуға арналған жартылай қатты дәрілік түрлер.
•**Қолдану аймақтары:** тері, көз беті, мұрын қуысы, қынап және тік ішек.
•Дәрілік зат бар препараттар емдік әсер береді;
•дәрілік заты жоқ өнімдер қорғаныш, жұмсартқыш немесе майлағыш қызмет атқарады.
•Жергілікті әсерден бөлек, кейбір препараттар тері арқылы жүйелік әсерге арналған.
•Теріге арналған дәрілік түрдің құрамы белсенді затты нысана-аймаққа жеткізуге бейімделеді.

Негізгі топтар

•Жақпамайлар (ointments)
•Кремдер (creams)
•Пасталар (pastes)
•Гельдер (gels)
•Эмульгельдер (emulgels)

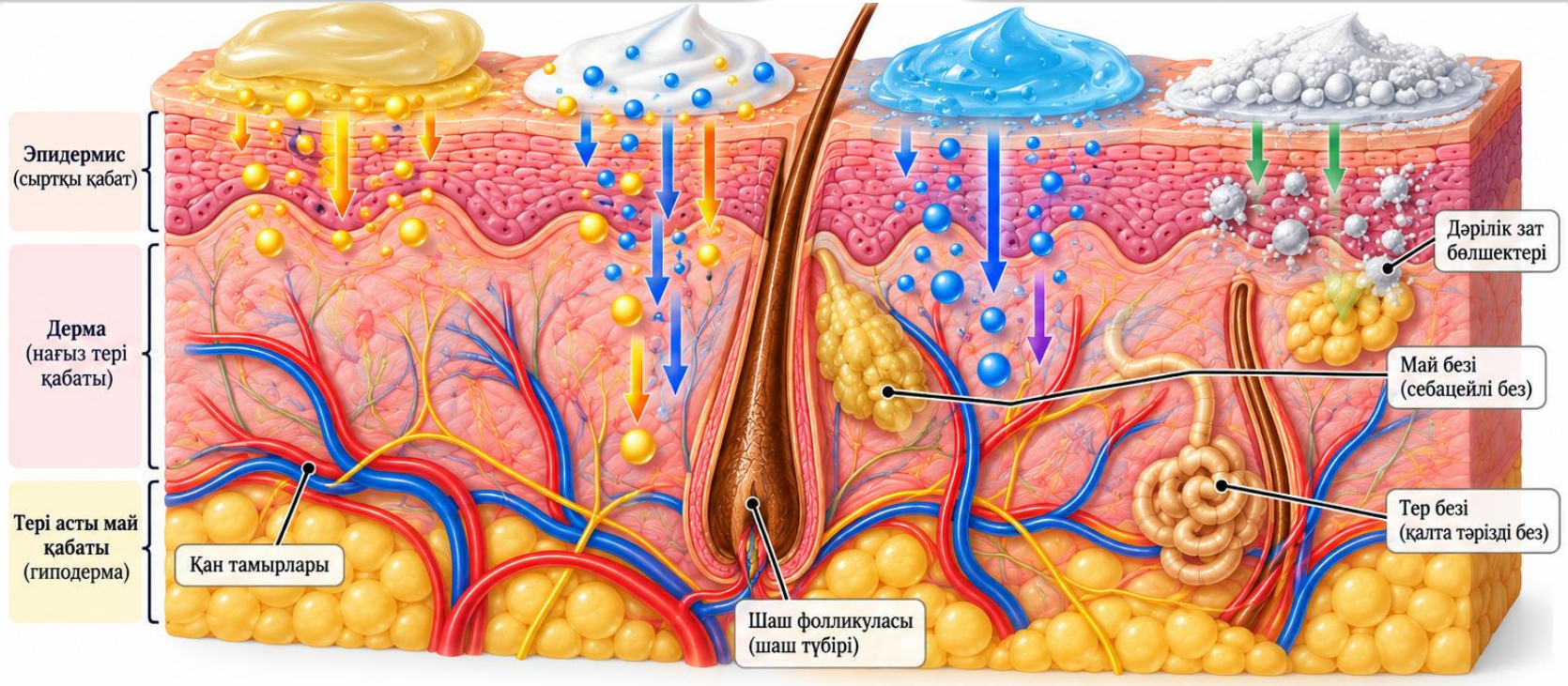
Жергілікті және жүйелік әсер

Жергілікті әсер

•Дәрілік зат теріде немесе шырышты қабықта әсер етеді.
•Нысана-мүше — тері немесе жағылған аймақ.
•Препарат қорғаныш, жұмсартқыш, қабынуға қарсы немесе басқа жергілікті әсер көрсетуі мүмкін.

Трансдермальды жүйелік әсер

•Дәрілік зат тері арқылы өтіп, жалпы қан айналымына түседі.
•Тері бұл жағдайда нысана-мүше емес, жеткізу тосқауылы болып саналады.
•Сіңу жылдамдығына препараттағы концентрация, ерігіштік, таралу коэффициенті, pKa, молекулалық масса, негіздің тұтқырлығы және терінің күйі әсер етеді.
•Жүктілік және емізу кезінде жүйелік сіңуді ескеру қажет.



Жақпамайлар: анықтамасы және қолданылуы

•**Жақпамайлар** — теріге немесе шырышты қабықтарға сыртқа қолдануға арналған жартылай қатты препараттар.
•Дәрілік заттары бар (medicated) және дәрілік заты жоқ (unmedicated) болып бөлінеді.
•Дәрілік заты жоқ жақпамайлар қорғаныш, жұмсартқыш және майлағыш әсер үшін қолданылады.
•Жақпамай негізі белсенді затты тасымалдаушы орта ретінде де, өздігінен физикалық әсер беретін компонент ретінде де қызмет етеді.



Жақпамай негізіне қойылатын талаптар

•Тұрақты және бейтарап болуы
•Тітіркендірмеуі
•Сусыздандырмауы және гигроскопиялық болмауы
•Дәрілік заттармен үйлесімді болуы
•Жағымсыз иіссіз және дақ қалдырмайтын болуы

Жақпамай негіздерінің жіктелуі

1. Майлы (көмірсутекті) негіздер

•Сусыз, гидрофобты негіздер.
•Мысал: вазелин, ақ вазелин.



2. Абсорбциялық негіздер

•Су ерітінділерін сіңіріп, Су/Май эмульсия түзе алады.
•Мысал: гидрофильді вазелин, ланолин.

3. Сумен шайылатын негіздер

•Май/Су эмульсиялары; сумен оңай жуылады.
•Мысал: гидрофильді жақпамай.

4. Суда еритін негіздер

•Майлы компоненттері жоқ, сумен толық жуылады.
•Мысал: полиэтиленгликоль жақпамайы.

Майлы және абсорбциялық негіздер

Майлы негіздер

•Теріде жұмсартқыш әсер береді және ылғалдың булануын тежейді.
•Окклюзиялық таңғыш тәрізді әсер көрсетуі мүмкін.
•Теріде ұзақ сақталады, кеуіп кетпейді.
•Сумен араласпайды, сондықтан жуып кетіру қиын.
•Ұнтақтарды енгізгенде минералды май левигациялаушы агент ретінде қолданылуы мүмкін.
•Мысалдар: вазелин, ақ вазелин, сары және ақ жақпамай.

Абсорбциялық негіздер

•Сулы ерітінділерді қабылдап, Су/Май эмульсия түзе алады.
•Эмолент ретінде қолданылады.
•Сыртқы фазасы майлы болғандықтан сумен оңай жуылмайды.
•Майлы негіздерге қарағанда окклюзиялық әсері төмен.
•Мысалдар: гидрофильді вазелин, ланолин және модификацияланған ланолин.

Жақпамай негіздерінің мысалдары мен құрамы

Гидрофильді вазелин (1000 г)

•Холестерин — 30 г
•Стеарил спирті — 30 г
•Ақ балауыз — 80 г
•Ақ вазелин — 860 г
•Су сіңіру қабілеті жоғары; сулы ерітінділерді майлы негізге енгізуге көмектеседі.

Басқа негіздер

•Ланолин — қой жүнінен алынатын тазартылған балауыз тәрізді зат; сусыз ланолинде су мөлшері 0,25%-дан аспайды.
•Гидрофильді жақпамай — май/су типті, сумен жуылатын негіз.
•ПЭГ жақпамайы (1000 г): ПЭГ 335 — 400 г; ПЭГ 4000 — 600 г.
•Сулы ерітінділерді ПЭГ негізіне көп мөлшерде енгізу оның жұмсаруына әкелуі мүмкін.

Жақпамай негізін таңдау

1. Дәрілік заттың негізден босап шығу жылдамдығы.
2. Әсердің жергілікті немесе жүйелік болуы.
3. Терідегі ылғалды сақтау үшін окклюзия қажеттілігі.
4. Дәрілік заттың негіздегі тұрақтылығы.
5. Белсенді заттың негіз консистенциясына ықпалы.
6. Негіздің сумен шайылу мүмкіндігі.
7. Препарат жағылатын тері бетінің ерекшелігі.

Қолдану мысалы

•Құрғақ, қабыршақтанған теріге көбіне жақпамай қолайлы.
•Сулы бөліндісі немесе экссудаты бар беткейлерге крем қолданылуы мүмкін.

Жақпамайларды дайындау әдістері

Инкорпорация (араластыру)

•Компоненттер біркелкі масса түзілгенше араластырылады.
•Шағын масштабта келі мен келсап немесе шпатель және жақпамай тақтасы қолданылады.
•Металмен әрекеттесетін заттар үшін резеңке немесе силикон шпатель қолданылуы мүмкін.
•Сұйықтарды енгізгенде негіздің оларды қабылдау қабілеті ескеріледі.

Балқыту әдісі (fusion)

•Компоненттердің барлығы немесе бір бөлігі балқытылып, үздіксіз араластыра отырып суытылады.
•Жылуға сезімтал заттар мен ұшқыш майлар салқындағаннан кейін енгізіледі.
•Шағын масштабта фарфор ыдыс/шыны стақан, өндірісте бу жейдесі бар қазан қолданылады.
•Қатқаннан кейін масса біркелкі текстура алу үшін диірменнен өткізілуі мүмкін.

Левигация: ұнтақтарды жақпамайға енгізу

•Левигация — ұнтақ немесе кристалды затты ерімейтін сұйық ортада ылғалды ұнтақтау арқылы тегіс дисперсия алу.
•Мақсаты — соңғы өнімдегі түйіршіктілік сезімін жою және бөлшектерді біркелкі тарату.
•Левигациялаушы агент дәрілік затпен және негізбен физикалық-химиялық үйлесімді болуы керек.
•Минералды май немесе глицерин қолданылуы мүмкін.

Есте сақтаңыз

•Левигация — еріту емес.
•Ұнтақ ерімейтін сұйық ортада диспергирленеді.
•Мақсат — тегіс, біртекті өнім алу.

Жақпамайларды балқыту әдісімен дайындау

•Ең жоғары балқу температурасы бар компоненттер қажетті ең төмен температурада алдымен балқытылады.
•Қалған компоненттер үздіксіз араластыру кезінде біртіндеп енгізіледі.
•Қыздыруға төзімсіз және ұшқыш заттар салқындаған массаға қосылады.
•Қоспа толық қатқанша араластыру жалғасады.
•Балауыз, стеарил спирті және жоғары молекулалы ПЭГ бар жақпамайлар үшін балқыту әдісі қолайлы.

Технологиялық реттілік

•Компоненттерді өлшеу
•Жоғары балқитын заттарды балқыту
•Қалған заттарды енгізу
•Араластыра отырып салқындату
•Қажет болса гомогенизациялау

Жақпамайларға қойылатын фармакопеялық талаптар

Микробиологиялық сапа

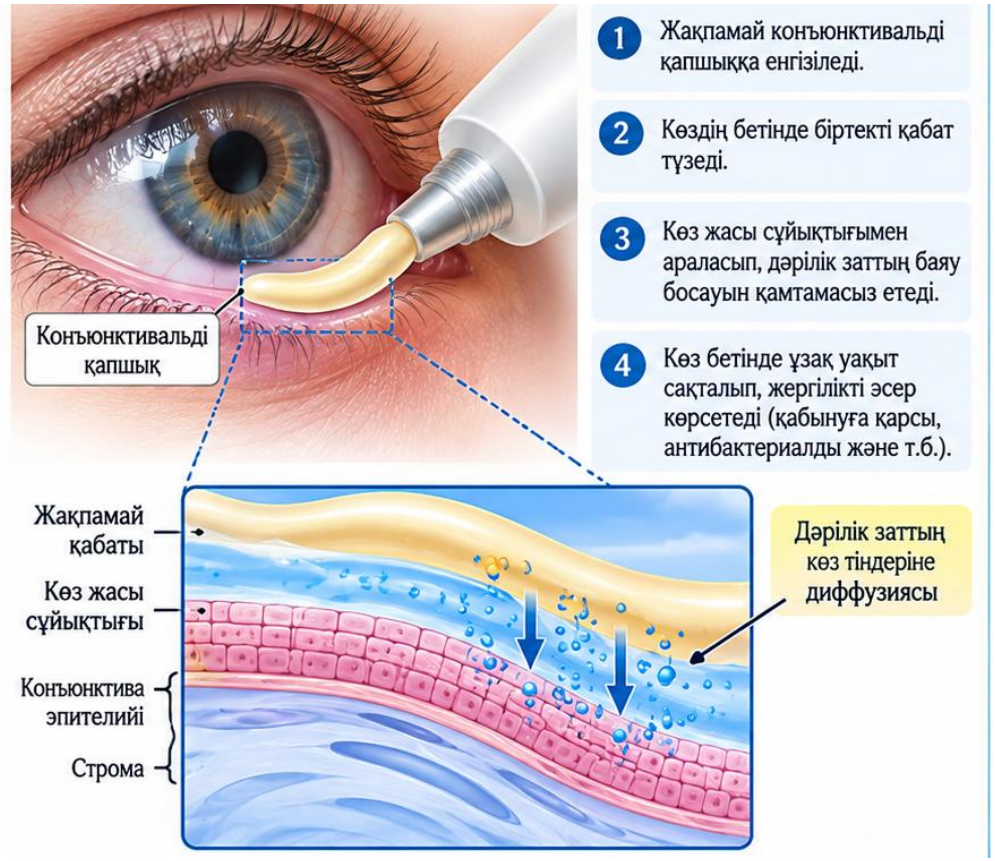
•Көзге арналған препараттардан басқа, теріге жағылатын өнімдер әдетте стерильді болуы міндетті емес.
•Микробиологиялық тазалықтың рұқсат етілген шектеріне сай болуы керек.
•Суы бар препараттар микроорганизмдердің өсуіне көбірек қолайлы.
•Дерматологиялық өнімдерде *Staphylococcus aureus* және *Pseudomonas aeruginosa* болмауы тексеріледі.
•Қажет болғанда консерванттар қолданылады.

Толтыру және қаптама

•Minimum fill сынағы — қаптамадағы нақты масса/көлемнің заттаңбадағы мөлшерге сәйкестігін бағалайды.
•Қаптама: кең ауызды банка немесе металл/пластик туба.
•Тубалар сыртқы ластанудан жақсырақ қорғайды және қолдануға ыңғайлы.
•Жақсы жабылатын ыдыста, салқын жерде сақтау қажет.
•Жарыққа сезімтал препараттар жарық өткізбейтін қаптамаға салынады.

Офтальмологиялық жақпамайлар

•Көзге арналған жақпамайлар міндетті түрде стерильді болуы керек.
•Негіз көзді тітіркендірмеуі және дәрілік заттың көз секретіне диффузиялануына мүмкіндік беруі тиіс.
•Негіздің жұмсару температурасы дене температурасына жақын болуы жайлылық пен дәрінің босап шығуы үшін маңызды.
•Минералды май мен ақ вазелин қоспалары жиі қолданылады.
•Дәрілік зат негізге ерітінді немесе майда микрондалған ұнтақ түрінде енгізіледі; біркелкілік үшін ұсақтап диірмендеу жүргізіледі.



Офтальмологиялық жақпамайлардың стерильдігі

•Стерильділік сынағымен қатар, офтальмологиялық жақпамайларда металл бөлшектеріне сынақ жүргізіледі.
•Стерильді өнім алу үшін арнайы асептикалық технология қажет.
•Дәрілік зат пен басқа компоненттер бөлек стерильденіп, асептикалық жағдайда өлшеніп, соңғы өнімге енгізіледі.
•Терминалдық стерильдеу қиын болуы мүмкін: бу жақпамай негізіне нашар өтеді, ал жоғары температура кейбір компоненттерді тұрақсыздандырады.
•Металл бөлшектеріне сынақ: балқытылған жақпамайды микроскоппен зерттеу.

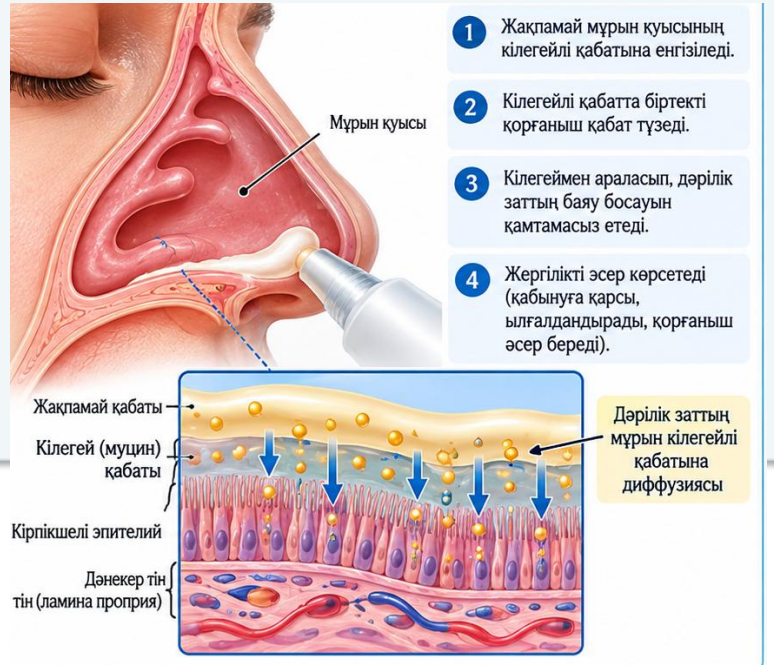
Негізгі қағида

•Офтальмологиялық өнім үшін стерильдік — міндетті сапа көрсеткіші.
•Асептикалық дайындау және компоненттерді жеке стерильдеу маңызды.

Мұрынға және тік ішекке арналған жақпамайлар

Мұрынға арналған жақпамайлар

•Мұрын шырышты қабығына жергілікті әсер ету үшін қолданылады.
•Мысалдар: деконгестанттар, антибактериялық жақпамайлар.
•Оқу материалында левоментол, мупироцин және неомицин мысал ретінде келтірілген.
•Мұрын қуысы шырышпен қапталған; препарат шырышты қабық пен астындағы тіндерге әсер етеді.



Ректальды жақпамайлар

•Перианальды аймаққа жағуға немесе анальды өзекке енгізуге арналған.
•Қолданылуы: қышыну, қабыну, геморрой кезіндегі ауырсыну мен жайсыздық.
•Белсенді заттар: мырыш оксиді, жергілікті анестетиктер, гидрокортизон және т.б.
•Кейбір дәрілер құсу кезінде пероральды жол жарамсыз болғанда жүйелік сіңу үшін ректальды енгізіледі.

Пасталар: құрамы мен қасиеттері

•**Пасталар** — теріге жағуға арналған жартылай қатты препараттар.
•Құрамында қатты дисперстік заттардың үлесі жақпамайларға қарағанда жоғары; шамамен 25%.
•Қатты бөлшектердің көп болуына байланысты пасталар қою және қаттылау.
•Жақпамайлар сияқты тікелей араластыру немесе негізді жұмсартып, қыздыру арқылы дайындалады.
•Пасталар жағылған жерде жақсы сақталады және сулы бөлінділерді сіңіреді.
•Қатты консистенциясына байланысты түкті аймақтарға жағуға қолайсыз.



Мырыш оксиді пастасы

•Мырыш оксиді — 25%
•Крахмал — 25%
•Ақ вазелин — 50%
•Қорғаныш қасиеті және бөліндіні сіңіру қабілеті мырыш оксиді жақпамайына қарағанда жоғары.

Кремдер: анықтамасы және жіктелуі

•Кремдер — бір немесе бірнеше дәрілік заты бар, сыртқа қолданылатын жартылай қатты эмульсиялық жүйелер.
•Дәрілік зат су/май фазасында еріген немесе диспергирленген болуы мүмкін.
•Кремдер екі негізгі эмульсия типінде болады: су/май және май/су.
•Консистенциясы мен реологиялық қасиеттері эмульсия типіне және ішкі фазаның табиғатына тәуелді.
•Теріге, ректальды және вагинальды қолдануға арналған түрлері бар.
•Көп жағдайда жағылуы және жуылуы жеңіл болғандықтан пациенттерге ыңғайлы.



Эмульсия типтері

•O/W — май тамшылары су фазасында таралған; сумен жуылуы жеңіл.
•W/O — су тамшылары май фазасында таралған; майлырақ және суға төзімді.

Кремдердің технологиясы

Дайындау кезеңдері

•Формула компоненттері екі бөлікке бөлінеді: липидтік және сулы фаза.
•Липидтік фазаға суда ерімейтін компоненттер енгізіледі.
•Сулы фазаға суда еритін компоненттер енгізіледі.
•Екі фаза да ең жоғары балқитын компоненттің балқу температурасынан жоғары қыздырылады.
•Фазалар араластырылып, масса қатайғанша араластыру жалғасады.

Тұрақтылық және мысал

•Сулы фазасы бар кремдерде микробиологиялық өсу қаупі жоғарырақ.
•Кремдерге әдетте консерванттар қосылады; ерекше жағдай — қолданар алдында дайындалып, қысқа мерзімде пайдаланылатын өнімдер.
•Жоғалып кететін кремдер (vanishing creams) — суы көп май/су эмульсиялары.
•Су буланғаннан кейін теріде стеарин қышқылы мен басқа майлы компоненттердің жұқа қабаты қалады.

Гельдер: анықтамасы және жіктелуі

•Гель — қолайлы гель түзуші агентпен құрылымданған бір фазалы сұйық негізден тұратын жартылай қатты жүйе.
•Белсенді зат негізде еріген немесе диспергирленген күйде болады.
•Гельдер — үш өлшемді сұйық/қатты коллоидтық жүйелер.
•Құрамындағы сұйық ортаның табиғатына қарай гидрогельдер, органогельдер және ксерогельдер болып бөлінеді.



Гель түрлері

•Гидрогель — су немесе су-спирт ортасы.
•Органогель — органикалық сұйықтық немесе май.
•Ксерогель — сұйық ортасы шығарылған, полимерлік торы сақталған жүйе; мысал: полимерлік пленка.

Гидрогельдер және гель түзуші полимерлер

Гидрогельдердің ерекшеліктері

•Үш өлшемді тор ішінде су немесе сулы ерітінді ұсталады.
•Көп мөлшерде суды сіңіріп, сақтай алады.
•Көбіне мөлдір немесе жартылай мөлдір сыртқы түрге ие.
•Гидрофобты қосылыстарға жақындығы төмен болуы мүмкін.
•Теріге және көз, мұрын, қынап, тік ішек шырышты қабықтарына арналған дәрілік түрлерде қолданылады.

Гидрофильді гель түзушілер

•Синтетикалық макромолекулалар: карбомер, ПВС, ПВП, полоксамер.
•Целлюлоза туындылары: КМЦ, ГПМЦ, гидроксипропилцеллюлоза.
•Табиғи полимерлер: пектин, натрий альгинаты, гиалурон қышқылы, ксантан, каррагинан, гуар, желатин, хитозан.

Гидрофильді полимерлердің гельдену механизмі

Химиялық (қайтымсыз) гель

•Полимер тізбектері тұрақты коваленттік байланыстармен көлденең тігіледі.
•Кросслинкерлер көршілес полимер тізбектерін байланыстырады.
•Мысал: гидроксиэтилметакрилатты этиленгликольдиметакрилатпен тігу.
•Суды көп сіңірсе де, үш өлшемді құрылымын сақтай алады.
•Қолданылуы: жара таңғыштары, катетер жабындары, жұмсақ контакт линзалары.

Физикалық (қайтымды) гель

•Полимер тізбектері сутектік, иондық немесе ван-дер-Ваальс әрекеттесулері арқылы байланысады.
•Күш түскенде уақытша құрылымы бұзылып, жүйе ағады; күш алынғанда тұтқырлығы қалпына келеді.
•Бұл қасиет псевдопластикалық (shear-thinning) мінез-құлық деп аталады.
•Золь күйінен жартылай қатты гель күйіне ауысуы мүмкін.



In situ гельдер: гельденуді қоздыратын факторлар

Физикалық-химиялық триггерлер

•Температура: желатин салқындағанда гель түзеді; полоксамер дене температурасына жақындағанда гельденуі мүмкін.
•pH: карбомердің pH-ын pKa мәнінен жоғары көтеру гельденуді туғызады; хитозанның pH-ын pKa-дан төмендету гельденуге әкелуі мүмкін.
•Иондар: кальций иондары геллан, пектин және натрий альгинаты тізбектерін байланыстырады.
•Еріткіш алмасуы: еріткішті қосу немесе шығару полимер ерігіштігін өзгертіп, тор түзуге ықпал етеді.
•Кристалдану/спираль түзілуі: полимер тізбектерінде реттелген құрылымдардың пайда болуы.

Фармацевтикалық маңызы

•In situ гель жағылған немесе енгізілген аймақта сұйық күйден гельге ауыса алады.
•Дәрілік заттың жергілікті ұсталу уақытын ұзартуға мүмкіндік береді.
•Формуляция қасиеті температураға, pH-қа немесе иондық ортаға сезімтал полимер таңдау арқылы реттеледі.
•Мысалдар оқу материалында: полоксамер, карбомер, хитозан, геллан және альгинат.



Гельдерді дайындау технологиясы

•Гидрофильді гель түзуші агент қажетті температурада үздіксіз араластыра отырып суға диспергирленеді.
•Дәрілік зат еріткіште консерванттармен және басқа қоспалармен бірге ерітіледі.
•Дәрілік зат ерітіндісі гель түзуші полимер дисперсиясына қосылады.
•Қосымша компоненттер: спирт немесе пропиленгликоль сияқты еріткіштер; метилпарабен/пропилпарабен сияқты консерванттар; динатрий эдетаты сияқты тұрақтандырғыштар.
•Біртекті жүйе алынғанша араластыру және қажет болса ауаны кетіру жүргізіледі.

Арнайы қолданылатын гельдер

•Мұрын гельдері: аллергиялық ринит, синусит, мұрын шырышты қабығының құрғауы кезінде жергілікті қолдану.
•Офтальмологиялық гельдер: көздің құрғауы мен тітіркенуінде майлау үшін; стерильді болуы міндетті.

Эмульгельдер (Emulgel)

•Эмульгель — эмульсия мен гельдің біріктірілген жүйесі.
•Құрылымында эмульсиялық дисперсия және гельдік тор қатар болады.
•Екі деңгейлі босап шығуды бақылау жүйесін қамтамасыз етуі мүмкін.
•Гидрофобты дәрілік заттарды енгізуге мүмкіндік береді.
•Әдетте майлы емес, мөлдір, оңай жағылады және жуылады.
•Тиксотроптық қасиет көрсетуі және сақтау мерзімі ұзақ болуы мүмкін.



Артықшылықтары

•Гидрофобты заттарды енгізу
•Жағылуының жеңілдігі
•Жуып кетірудің ыңғайлылығы
•Тиксотроптық мінез-құлық
•Эмульсия мен гельдің қасиеттерін біріктіру

Жұмсақ дәрілік түрлердің сапасын бақылау

Негізгі фармакопеялық бақылау

•Микробиологиялық сапа: микробтық шектер; қажет болғанда консервант тиімділігі.
•Толтырудың минималды мөлшері: қаптамадағы нақты масса/көлемнің заттаңбаға сәйкестігі.
•Қаптама материалдарының препаратпен үйлесімділігі және тұрақтылығы.
•Сақтау: жақсы жабылған ыдыс, температура мен жарық әсерінен қорғау.
•Заттаңбада жақпамай негізінің түрі көрсетілуі мүмкін.

Өнім түріне тән бақылау

•Біртектілік, сыртқы түрі, түсі, иісі және консистенциясы.
•Физика-химиялық көрсеткіштер: pH және дәрілік зат мөлшері — тиісті өнімге қарай.
•Жақпамай/крем/гельдің жайылуы, экструзиялануы және құрылымдық тұрақтылығы.
•Офтальмологиялық жақпамайлар мен гельдер: стерильдік; жақпамайларда металл бөлшектеріне сынақ.
•Сулы жүйелерде микробиологиялық тұрақтылыққа ерекше назар аударылады.

Қорытынды

•Жұмсақ дәрілік түрлер — тері мен шырышты қабықтарға арналған маңызды фармацевтикалық жүйелер.
•Жақпамай негізін таңдау дәрілік заттың босап шығуына, қажетті әсерге, окклюзияға және жуылу мүмкіндігіне тәуелді.
•Инкорпорация, левигация және балқыту — жақпамайларды дайындаудың негізгі технологиялық тәсілдері.
•Кремдердің қасиеттері O/W немесе W/O эмульсия типімен анықталады; пасталар қатты дисперстік заттардың жоғары үлесімен ерекшеленеді.
•Гельдердің құрылымы полимерлердің химиялық немесе физикалық байланысуы арқылы қалыптасады; эмульгельдер эмульсия мен гель қасиеттерін біріктіреді.
•Сапаны бақылау микробиологиялық қауіпсіздікті, толтыру мөлшерін, қаптаманы және өнімнің физикалық тұрақтылығын қамтиды.