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

7-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылаудың физика-химиялық әдістері

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

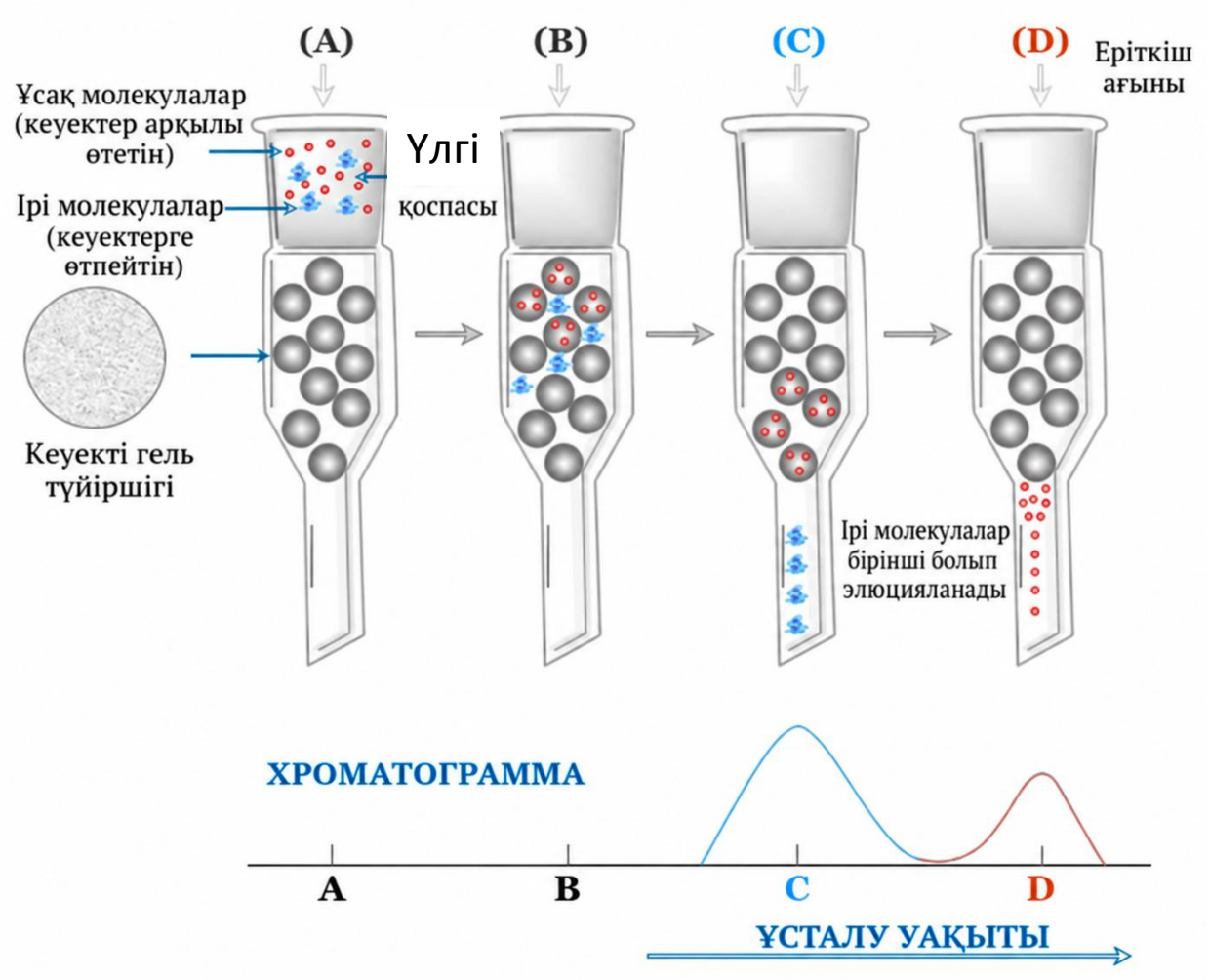
- **Дәрістің мақсаты:** полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бағалауда қолданылатын физика-химиялық талдау әдістерінің принциптерін, қолданылуын және нәтижелерін интерпретациялау ерекшеліктерін қарастыру.

- **Күтілетін нәтиже:** студент зерттеу мақсатына сәйкес физика-химиялық әдісті таңдап, оның көмегімен алынған нәтижелердің фармацевтикалық сапаны бағалаудағы маңызын түсіндіре алады.

Полимерлі препараттарды талдаудың физика-химиялық әдістері

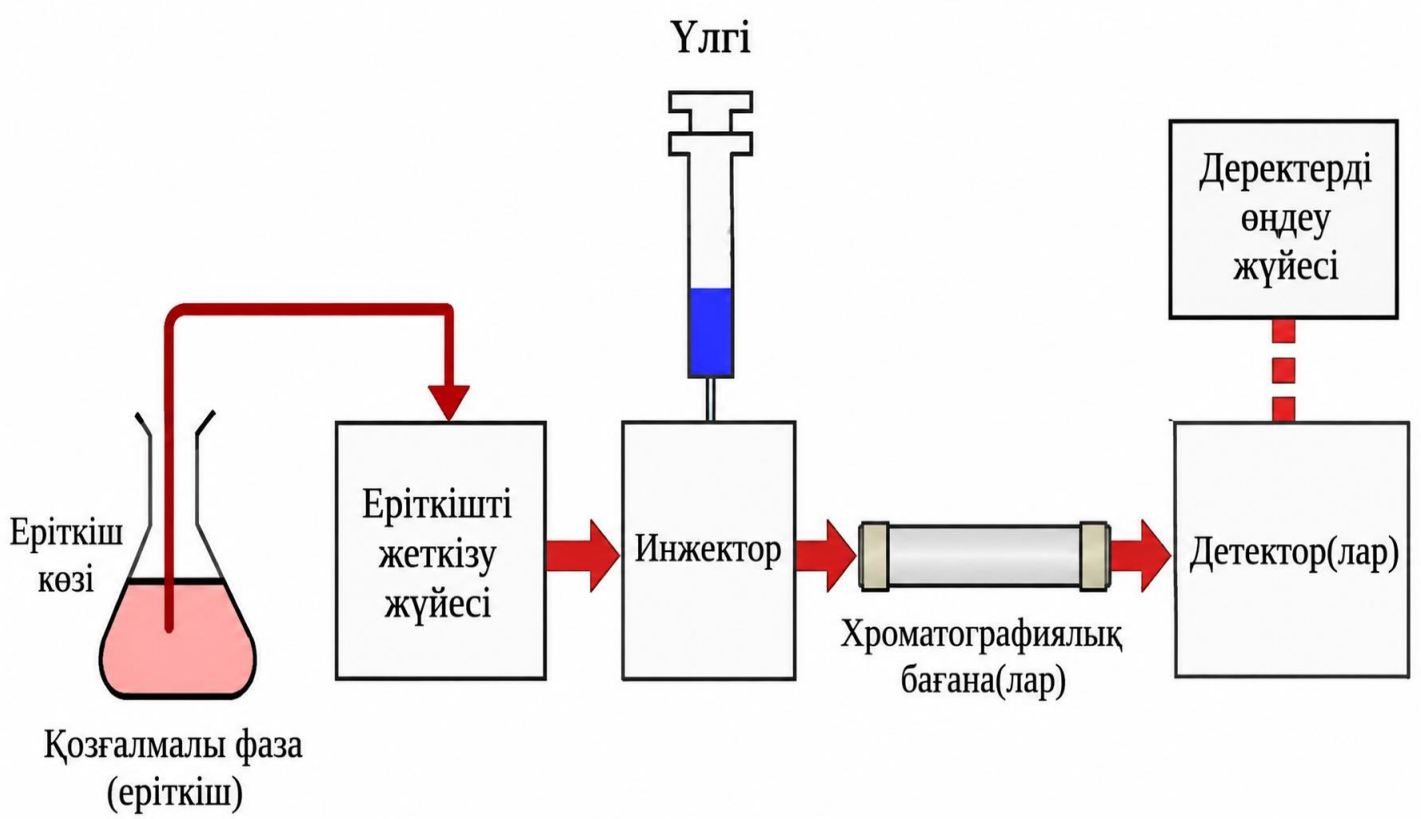
- Физика-химиялық әдістер заттардың физикалық қасиеттерін, химиялық құрамын және құрылымдық ерекшеліктерін өлшеуге негізделеді.
- Негізгі талдау бағыттары:
- Сапалық талдау — заттың немесе компоненттің бар екенін және сәйкестігін анықтау.
- Сандық талдау — компоненттің мөлшерін немесе концентрациясын анықтау.
- Құрылымдық сипаттау — полимердің немесе дисперстік жүйенің құрылымдық ерекшеліктерін зерттеу.
- Функционалдық қасиеттерді бағалау — ағу, тұтқырлық, жылулық ауысулар және дисперсия тұрақтылығы сияқты қасиеттерді зерттеу.

Гель-хроматография әдісі



- ***Гель арқылы ену хроматографиясы*** гельдік фильтрация немесе өлшем бойынша бөліну хроматографиясы деп те аталады.
- Өлшем бойынша бөліну хроматографиясы әдісі алғаш рет 1955 жылы Лат және Рутвен тарапынан әзірленген.
- Өлшем бойынша бөліну хроматографиясында *тұрақты фаза* кеуекті матрица түрінде болады және ол көбінесе айқаспалы байланысқан полистирол, декстран, полиакриламид немесе агароза гельдерінен тұрады.
- Бұл әдісте бөліну анализденетін заттардың молекулалық өлшемдеріне негізделеді, себебі гель молекулалық електің қызметін атқарады.
- Бұл әдіс ақуыздарды, полисахаридтерді, ферменттерді және синтетикалық полимерлерді бөлу үшін қолданылады.

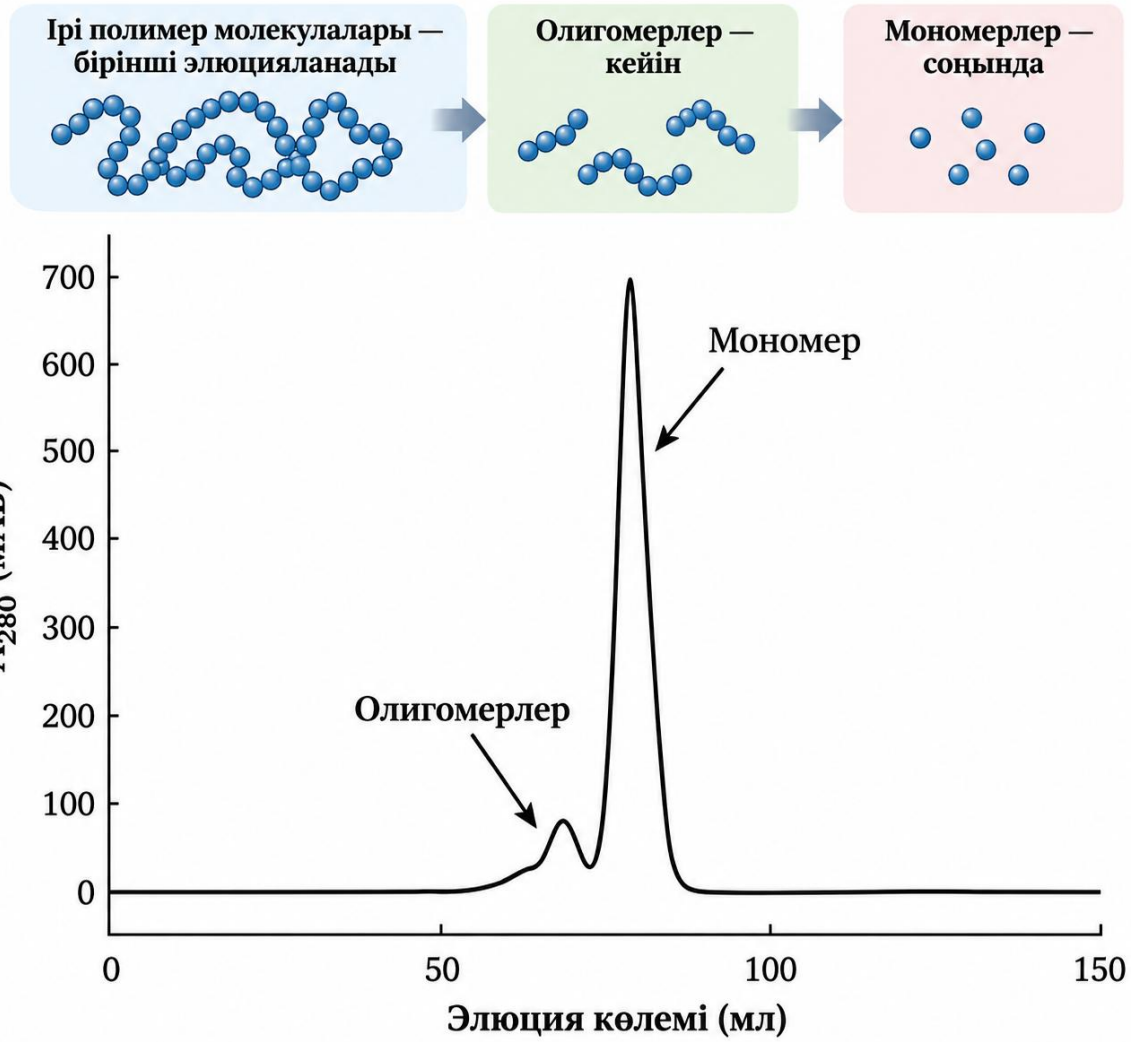
Гель-хроматография әдісі



ГХ әдісі негізінен молекулалық массасы 2000-нан жоғары үлгілер үшін қолданылады, бірақ ол олигомерлерді бөлу үшін де пайдаланылуы мүмкін.

ГХ аспабы *еріткішті жүйе арқылы айдайтын сорғыдан* тұрады.
Полимер үлгісі алдымен еріткіште ерітіледі.
Содан кейін полимер молекулалары қозғалмалы фазаға енгізіліп, Өлшем бойынша эксклюзиялық хроматография бағанасына өтеді.
Компоненттер бағанадан шыққан кезде олардың элюиция (шығу) мінез-құлқы график түрінде немесе хроматограмма түрінде көрсетіледі.

Гель-хроматография әдісі



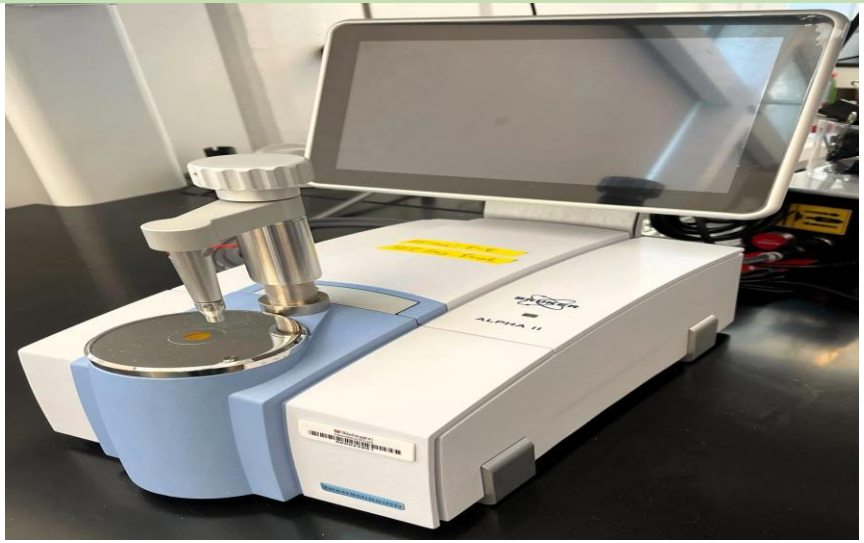
•Оңнан солға қарай жүрген сайын үлгінің молекулалық массасы артады.

•Графиктің оң жағындағы биік шыңдар төмен молекулалық массалы қосылыстардың бар екенін көрсетеді.

•Ал төменгі шың жоғары молекулалық массасы бар үлгінің мөлшері ең биік шыңмен салыстырғанда өте аз екенін білдіреді.

Инфрақызыл спектроскопия

Инфрақызыл сәулелену (λ = 2.5–25 мкм, $\tilde{\nu}$ = 1/λ= 4000-400 $см^{-1}$) — полимер молекулаларының химиялық байланыстарының дірілдік (валенттік және деформациялық) тербелістерін тудырып, белгілі жиіліктерде жұтылады. Жұтылу жолақтарының орны функционалдық топтарға, ал интенсивтілігі олардың санына және молекулалық құрылымға байланысты болады.



Үлгі дайындау → **Спектроскопиялық өлшеу** → **Детекция және сәйкестендіру**

Үлгіні дайындау:

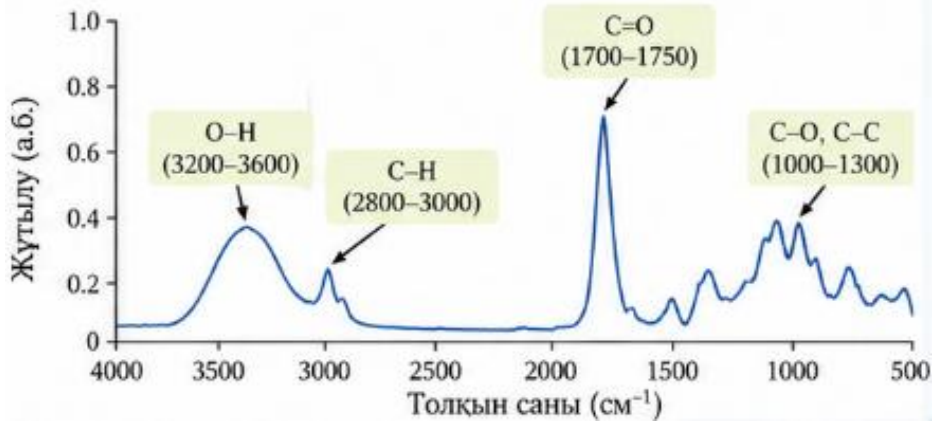
FTIR спектрі калий бромиді (KBr) дискі әдісі арқылы бөлме температурасында спектрофотометрден алынады.
Үлгі кептіріліп, KBr ұнтағымен араластырылып, біртекті ұнтақ күйіне келтіріледі.
Содан кейін ұнтақ 8 тонна қысымда 1 минут бойы басылып, диск түзіледі.

Инфрақызыл спектроскопия

Негізгі жұтылу аймақтары

Толқын саны, $см^{-1}$	Тиісті байланыстар (функционалдық топтар)
3700–3000	O–H, N–H валенттік тербелістері (сутектік байланыстар)
3000–2800	C–H валенттік тербелістері (алкандар, полимер тізбегі)
1800–1500	C=O валенттік тербелістері (карбонилді топтар), C=C, N–H деформациялық тербелістері
1500–500	«Саусақ ізі» аймағы – заттың жеке ерекшелігіне тән жолақтар (C–O, C–C, C–N және т.б.)

Мысал: полимердің ИК-спектрі



Әдіс нені анықтауға мүмкіндік береді?

•Полимерлердің функционалдық топтарын (–OH, –NH, C=O, C–O және C–H) анықтау.

•Полимерлердің химиялық құрылымындағы өзгерістерді, соның ішінде модификация мен тігілуді зерттеу.

•Молекулааралық сутектік байланыстардың түзілуін бағалау.

•Полимер қоспалары мен интерполимерлік кешендердің түзілуін зерттеу.

•Шикізат пен дайын өнімді сәйкестендіру және олардың сапасын бақылау.

•Полимерлердің тотығу және ыдырау сияқты құрылымдық өзгерістерін анықтау.

Полимерлік фармацевтикалық материалдардың сапасын бақылауда қолданылуы

•Шикізат пен дайын өнімді сәйкестендіру.

•Модификацияланған полимерлердің химиялық құрылымын растау.

•Интерполимерлік кешендердің түзілуін бағалау.

•Полимер қоспаларының құрамын және функционалдық топтарын зерттеу.

•Полимерлердің компоненттермен үйлесімділігін бағалау.

•Сақтау кезіндегі құрылымдық тұрақтылығын және ықтимал деградациясын зерттеу.

Инфрақызыл спектроскопия

Артықшылықтары

- Қосылыстардағы функционалдық топтарды анықтауда тиімді.
- шағылысу арқылы өлшеу үлгі беті мен оптикалық қасиеттері нәтижеге тікелей әсер етеді.
- Өткізгіштік әдістер ИҚ сәулелерінің өтуіне жеткілікті мөлдірлікті талап етеді.
- ИҚС әдісі қарапайым, жылдам және дәл.
- Инфрақызыл сәулелер ұқсас жиіліктер мен қарқындылықтарды жұтады, олар топтық жиіліктер деп аталады.

Кемшіліктері

- ИҚС жиі үлгіні дайындау кезінде туындайтын қиындықтарға байланысты шектеулерге тап болады.
- Химиялық реакцияларды in-situ бақылауда пайдалы құрал.
- Орташа тотығу дәрежесі туралы сапалық ақпарат алуға мүмкіндік береді.
- Өлшеу үшін өте аз мөлшердегі үлгі қажет.

Ядролық магниттік резонанс спектроскопиясы (ЯМР)

Ядролық магниттік резонанс (ЯМР) спектроскопиясы — сыртқы магнит өрісінде орналасқан атом ядроларының радиожиілікті электромагниттік сәулеленумен өзара әрекеттесуіне негізделген физика-химиялық зерттеу әдісі.
Кейбір атом ядроларының меншікті спині болады. Мысалы, (^{1}H), (^{13}C), (^{19}F) және (^{31}P) ядролары ЯМР әдісімен зерттеледі. Сыртқы магнит өрісінде бұл ядролардың энергия деңгейлері ажырайды. Резонанстық жиіліктегі радиожиілік импульсі әсер еткенде ядролар энергияны жұтады, ал релаксация кезінде сигнал тіркеледі.
ЯМР сигналының жиілігі ядроны қоршаған электрондық ортаның әсеріне тәуелді. Сондықтан әртүрлі химиялық ортадағы бірдей элементтің ядролары спектрде әртүрлі орындарда көрінуі мүмкін.



Ядролық магниттік резонанс спектроскопиясы (ЯМР)

ЯМР спектрометрімен жұмыс кезеңдері

1. Үлгіні дайындау

Зерттелетін затты қолайлы дейтерленген еріткіште ерітеді, мысалы, D_2O, $CDCl_3$ немесе DMSO-d_6. Еріткіш үлгінің ерігіштігіне және зерттеу мақсатына қарай таңдалады.

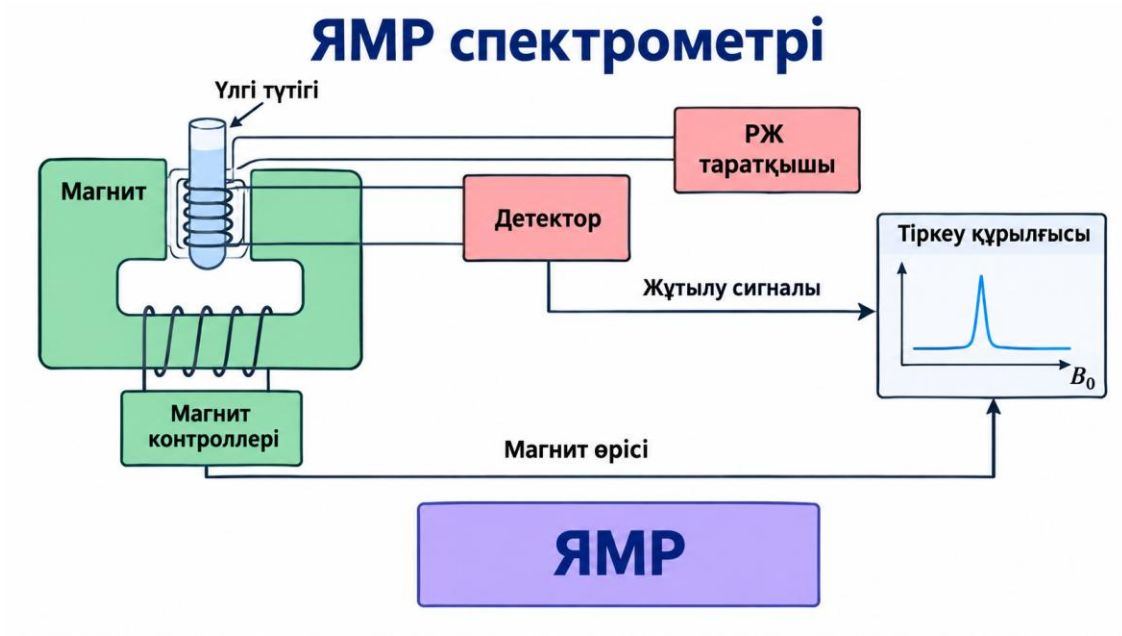
2. Зерттелетін үлгі түтікке салынып, күшті магнит өрісіне орналастырылады.

3. Радиожиілік импульсі үлгідегі магниттік ядроларға әсер етеді.

4. Ядролардың радиожиілік сәулеленумен өзара әрекеттесуінен пайда болған сигнал тіркеледі.

5. Сигнал өңделіп, ЯМР спектрі алынады.

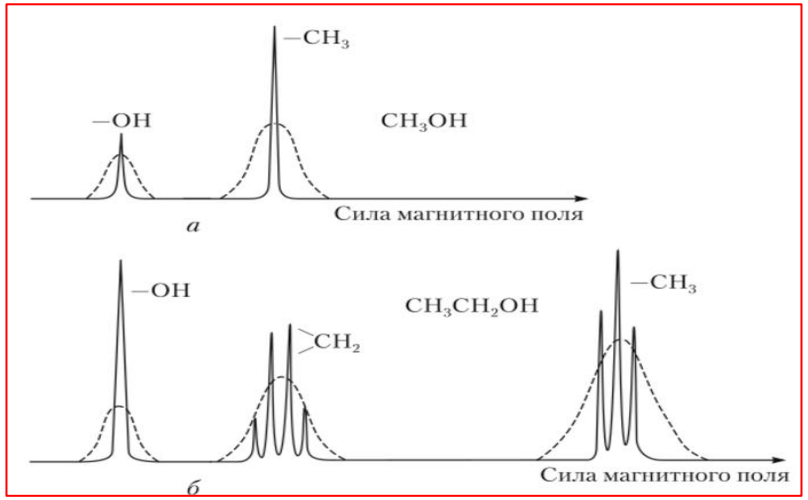
6. Спектр заттың молекулалық құрылымын зерттеуге мүмкіндік береді.



Ядролық магниттік резонанс спектроскопиясы (ЯМР)

ЯМР спектрін қалай оқуға болады?

- Спектрдің көлденең осінен химиялық ығысуды (ppm) табу.
- Сигналдардың санын, орналасуын, интегралын және бөлінуін салыстыру.
- Алынған ақпаратты болжамды химиялық құрылыммен салыстыру.



Артықшылықтары:

1. Әдістің салыстырмалы қарапайымдылығы.
2. Заттың химиялық құрылымы туралы толық ақпарат алу мүмкіндігі.
3. Калибрлеусіз абсолюттік сандық анықтау жүргізу мүмкіндігі.
4. Полимерлердің химиялық құрамын, құрылымын және модификациялану дәрежесін зерттеу.
5. Макромолекуладағы әртүрлі химиялық топтардың қоршаған ортасын анықтау.

Кемшіліктері мен шектеулері:

1. Полимер жеткілікті мөлшерде еруі қажет.
2. Ерітінді концентрациясы, әдетте, кемінде 3–5% болуы керек.
3. Нашар еритін немесе ерімейтін полимерлерді ерітінділік ЯМР әдісімен зерттеу қиын.
4. Полимерлердің күрделі спектрлерін интерпретациялау қосымша есептеулер мен арнайы білімді қажет етеді.

Ультракүлгін спектроскопия (УК-спектроскопия)

Әдістің принципі. Ультракүлгін және көрінетін аймақтардағы спектроскопия (UV–Vis) зат молекулаларының электромагниттік сәулеленуді жұтуына негізделген. Көбінесе 200–400 нм ультракүлгін және 400–800 нм көрінетін жарық диапазондары зерттеледі. Сәулеленуді жұту электрондардың жоғары энергетикалық деңгейге өтуіне әкеледі.

Әдістің негізгі мүмкіндіктері:

- Заттардың концентрациясын анықтау.
- Хромофорлық топтары бар қосылыстарды сәйкестендіру.
- Полимерлердің модификациясын және химиялық өзгерістерін зерттеу.
- Дәрілік заттардың сандық құрамын және босап шығу кинетикасын бағалау.
- Полимерлік жүйелердегі кешен түзілуін және компоненттердің өзара әрекеттесуін зерттеу.

Сандық талдау принципі. Бугер–Ламберт–Бер заңы бойынша ерітіндінің оптикалық тығыздығы зат концентрациясына пропорционал:

$$\lg\left(\frac{I_0}{I}\right) = A = k * l * C$$

Мұндағы (A) — оптикалық тығыздық, k— молярлық жұту коэффициенті, (l) — оптикалық жол ұзындығы, (C) — зат концентрациясы.

Полимерлік фармацевтикалық материалдардың сапасын бақылауда қолданылуы: дәрілік заттардың концентрациясын анықтау, еріту ортасына босап шығуын бақылау, полимер–дәрілік зат жүйелеріндегі өзара әрекеттесулерді зерттеу және тұрақтылықты бағалау.

Шектеулері: әдіс үшін зерттелетін заттың тиісті толқын ұзындығында жұтуы болуы қажет. Полимердің лайлылығы, бөлшектердің жарықты шашыратуы және қоспалардың жұтуы нәтижелерге әсер етуі мүмкін.

Термиялық қасиеттерін зерттеу әдістері

Дифференциалдық сканирлеуші калориметрия

Бұл термоаналитикалық әдіс, онда үлгі мен эталонның температурасын арттыру үшін қажет жылу мөлшерінің айырмасы температура функциясы ретінде өлшенеді.

Яғни, ДСК әдісі үлгі мен салыстырмалы эталон арасындағы жылу ағынының айырмасын тіркеу арқылы материалдың балқу, шынылану, кристалдану сияқты жылулық өтулерін анықтауға мүмкіндік береді.



ДСК талдауы үшін температуралық бағдарлама үлгі ұстағышының температурасын уақыт функциясы ретінде сызықтық түрде артатындай етіп жасалады.

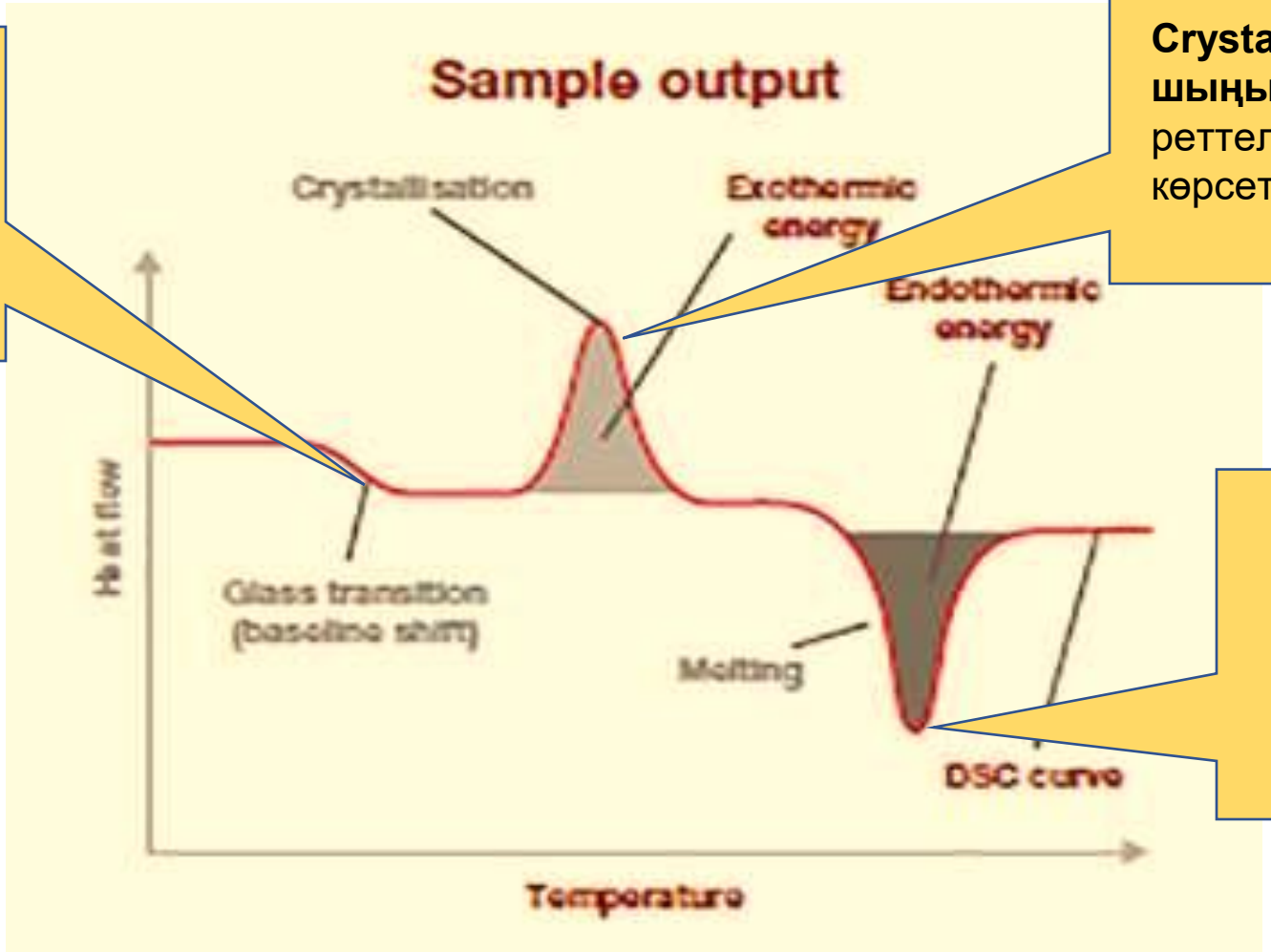
Эталон үлгі зерттелетін температура диапазонында **жақсы анықталған жылу сыйымдылығына** ие болуы қажет.

Дифференциалдық сканирлеуші калориметрия

Үлгі фазалық түрлену сияқты физикалық өзгерістерге ұшырағанда (мысалы, балқу немесе кристалдану), екі ұяшықтың (үлгі мен эталонның) температурасын бірдей деңгейде ұстап тұру үшін үлгіге эталонға қарағанда көбірек немесе азырақ жылу беріледі.

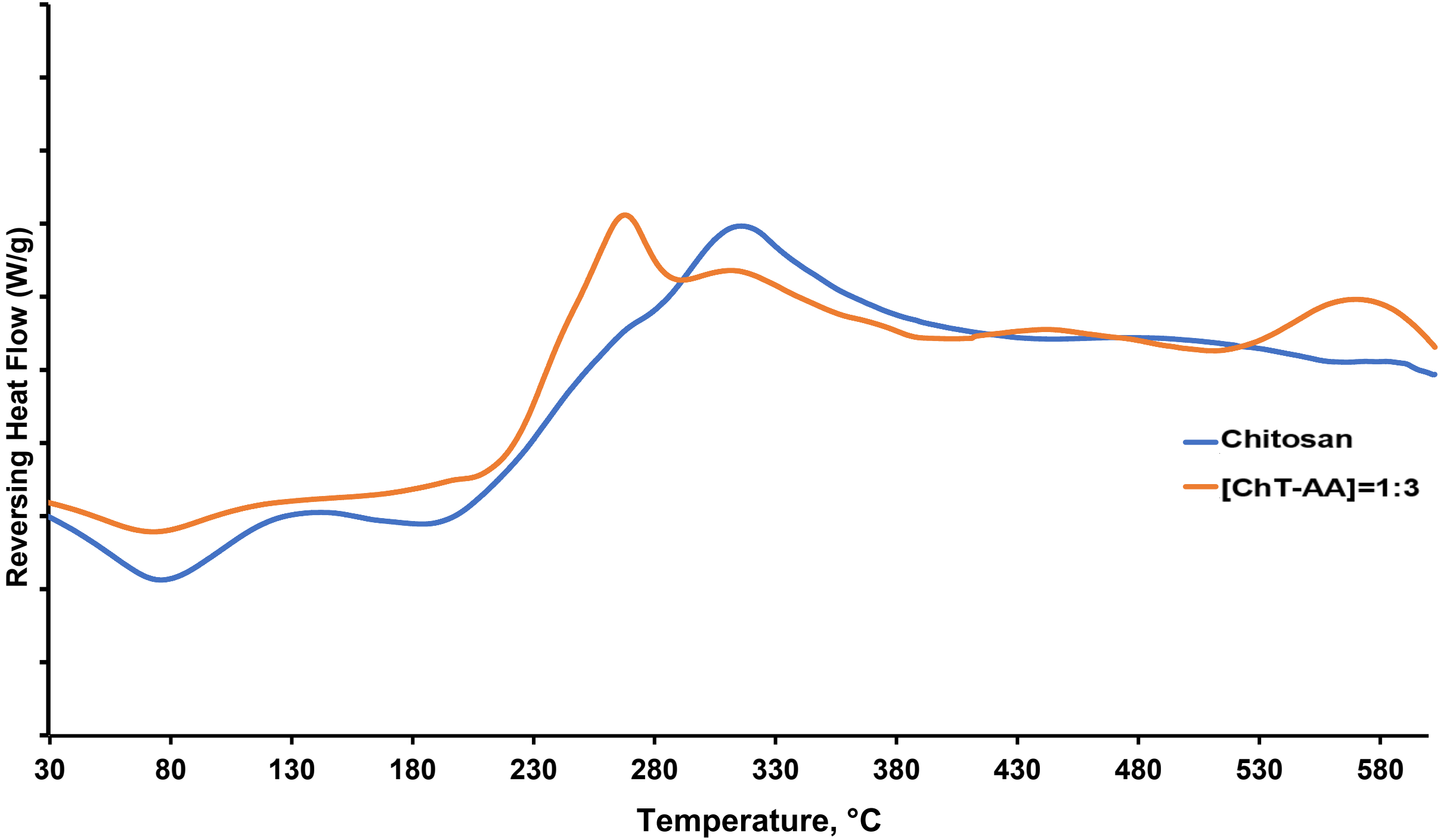
Бұл құбылыс үлгінің қатты күйден сұйық күйге өту кезінде **эндотермиялық фазалық ауысу** нәтижесінде жылуды сіңіруімен түсіндіріледі.

Glass transition (шынылану аймағы) — бұл аймақ полимердің морт, қатты күйден тұтқыр немесе резеңке тәрізді күйге ауысуын сипаттайды.



Crystallization (кристалдану шыңы) — молекулалардың өте реттелген құрылым түзуін көрсететін шың.

Melting (балқу шыңы) — қисықтағы ең төменгі шың полимердің жұмсақ қатты күйден сұйық күйге өтуін білдіреді.


Reversing Heat Flow (W/g)
30
80
130
180
230
280
330
380
430
480
530
580
Temperature, °C
Chitosan
[ChT-AA]=1:3

Термогравиметриялық талдау (ТГТ)

Термогравиметриялық талдау — бұл материалдардың физикалық және химиялық қасиеттерінің температураның немесе уақыттың өзгеруіне байланысты өзгерісін өлшеуге арналған жылулық талдау әдісі.
ТГТ әдісі материалдың **жылулық тұрақтылығын бағалау** үшін қолданылады.

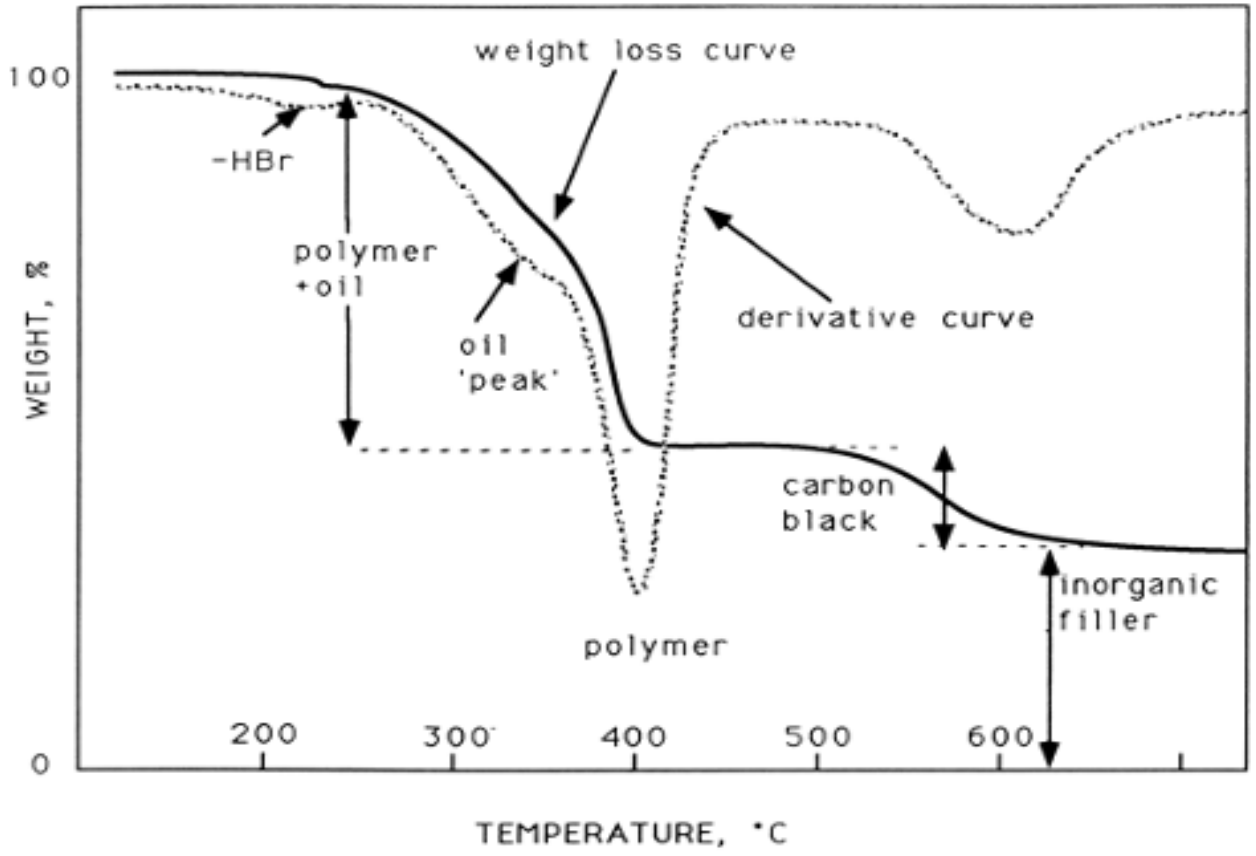


Figure 4. Shows a TA thermogram of an elastomer compound.



Термогравиметриялық талдау (ТГТ)

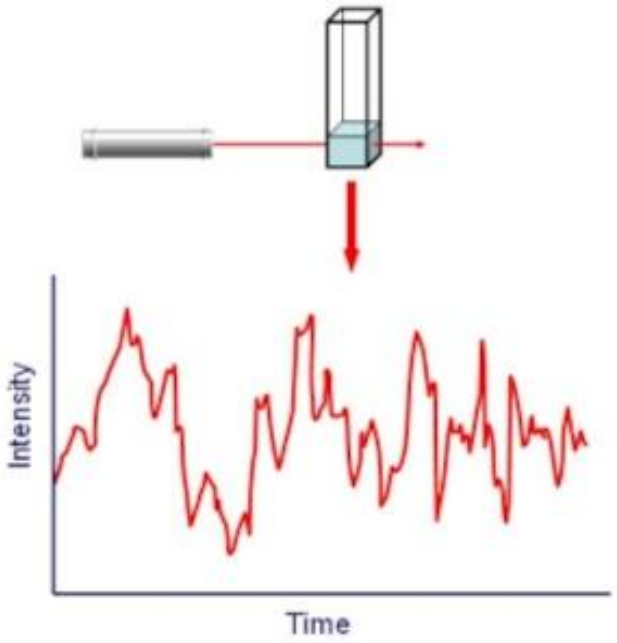
ТГТ артықшылықтары:

•ТГТ полимердің толық термиялық ыдырау профилін анықтауға көмектеседі, бұл әртүрлі молекулалық фрагменттердің массасының азаюын өлшеу арқылы жүзеге асырылады.
•Әртүрлі кристалдану мінез-құлықтарына негізделген полимер өнімдерін анықтауға мүмкіндік береді.
•Термогравиметриялық әдіс белсендіру энергиясы мен реакция ретін анықтау сияқты кинетикалық параметрлерді алу үшін дәстүрлі изотермиялық әдістермен салыстырғанда бірқатар артықшылықтарға ие.

Кемшілігі:

•Бұл әдіс үлгіні толықтай бұзатын (жоятын) әдіс болып табылады.

Динамикалық жарық шашырау әдісі



- ДРС определяет время жизни флуктуации; флуктуация концентрации возникает и рассасывается благодаря диффузии полимерных клубков

уравнение Эйнштейна-Стокса

$$D_0 = \frac{kT}{6\pi\eta R_h} \qquad (1)$$

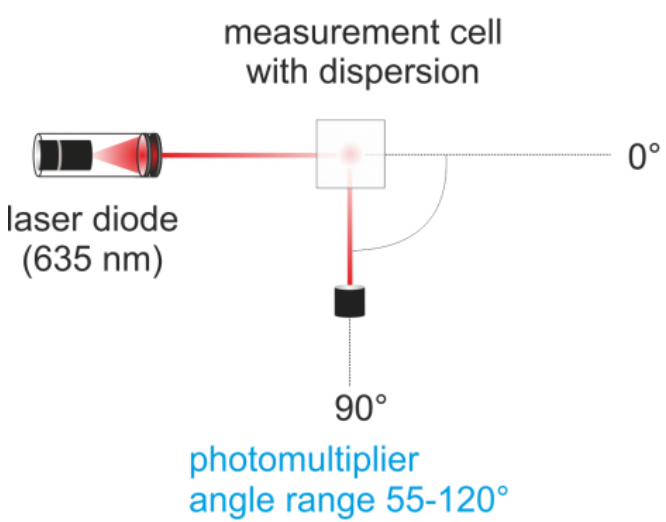
R_h - гидродинамический радиус частицы; η - вязкость раствора; T – абсолютная температура; k – постоянная Больцмана.

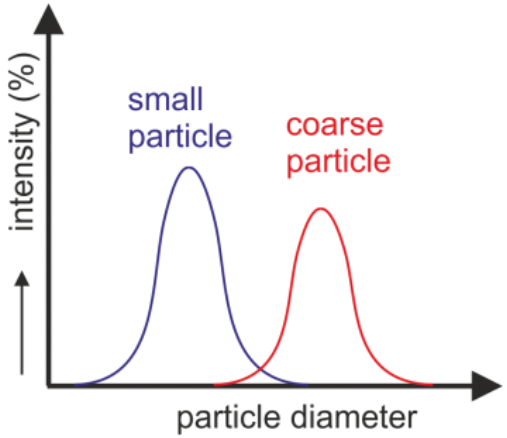
Бөлшектердің қозғалысына әсер ететін факторлар:

•**Бөлшек өлшемі.** Өте ұсақ бөлшектер еріткіш молекулаларымен жиі соқтығысып, кездейсоқ бағытта итеріледі. Бөлшек неғұрлым кішкентай болса, соғұрлым олар еріткіш молекулаларының әсерінен тезірек қозғалады.

•**Температура.** Температураның жоғарылауы бөлшектердің қозғалысын жылдамдатады және соқтығысу кезіндегі кинетикалық энергияны арттырады.

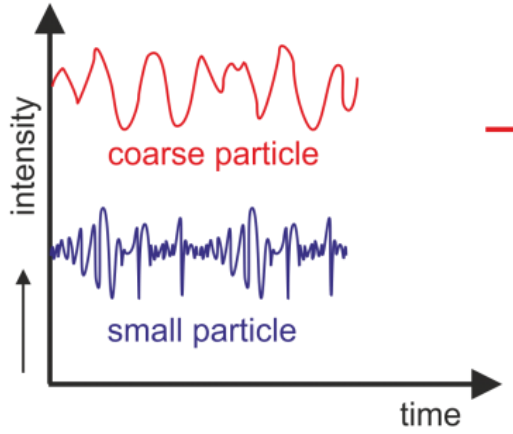
•**Еріткіштің тұтқырлығы.** Дисперсиядағы бөлшектер мен молекулалардың қозғалысы жүйенің тұтқырлығына тәуелді. Тұтқырлық жоғары болған сайын бөлшектердің қозғалысы баяулайды, ал Броундық қозғалыс әлсірейді.

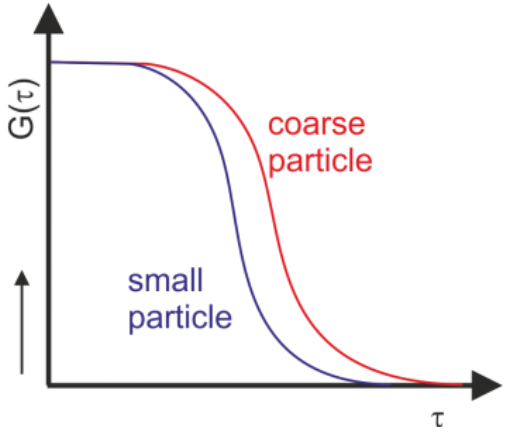


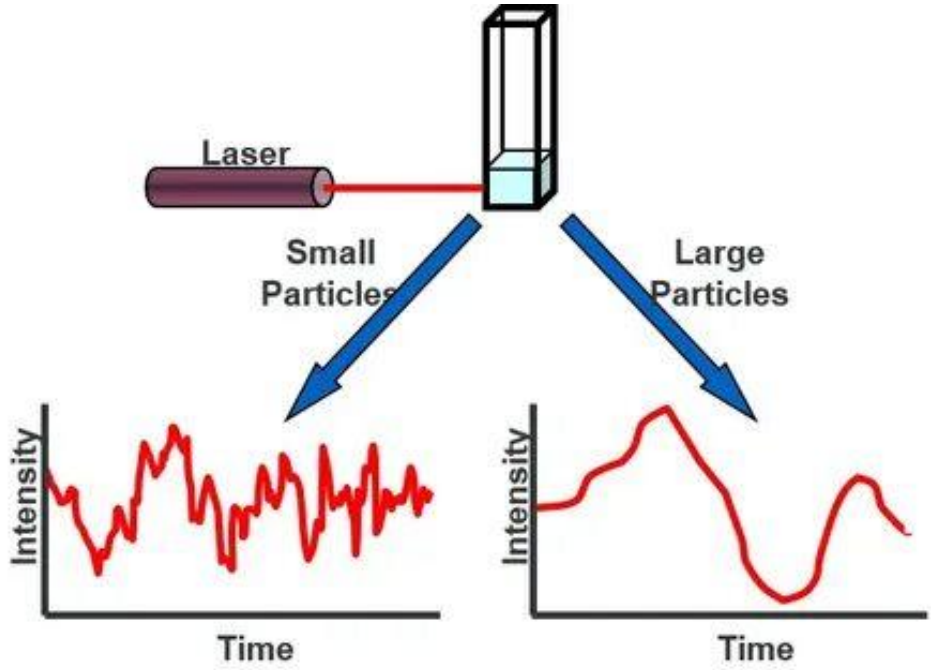


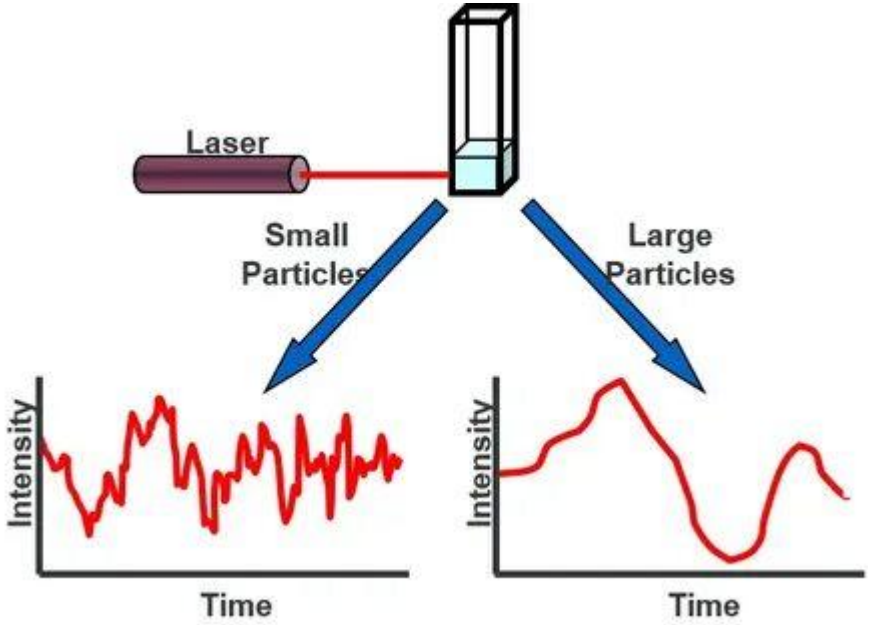
Stokes-
Einstein

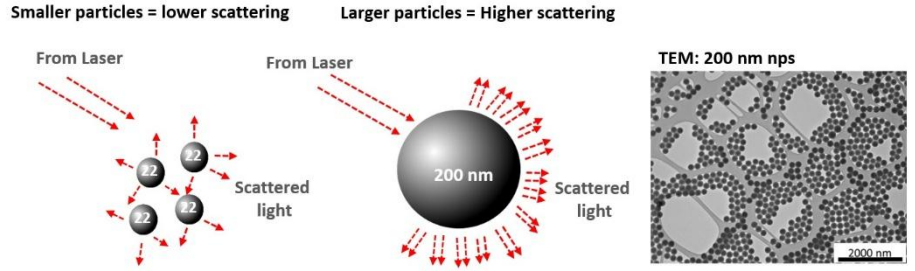
correlator
diffusion coefficient

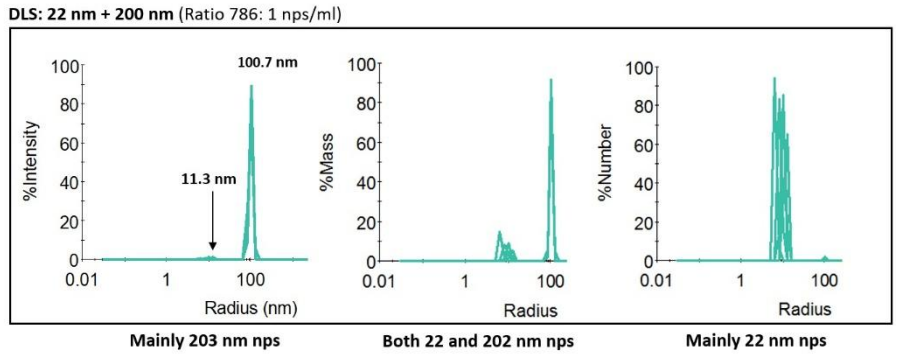


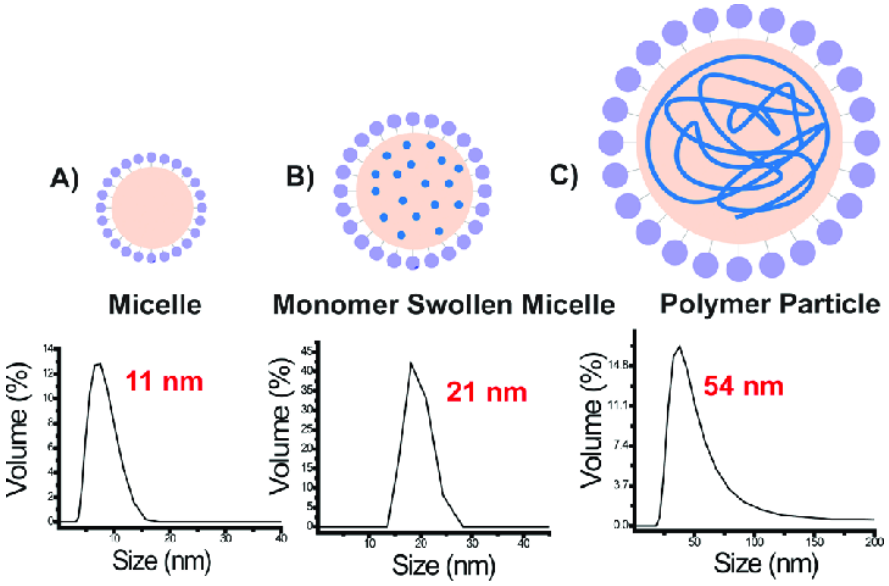


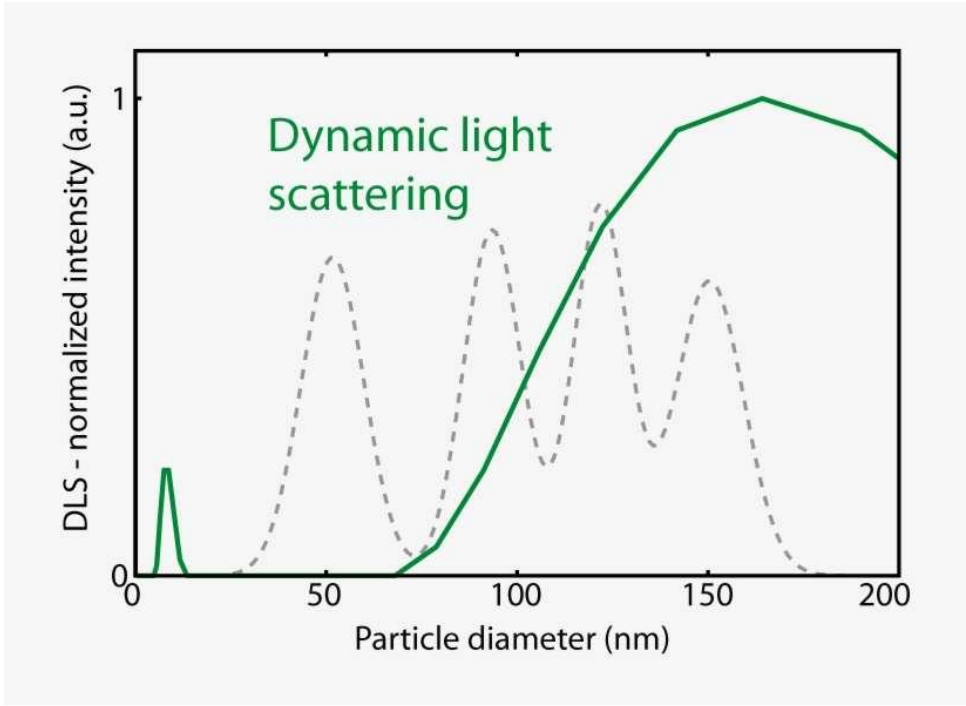


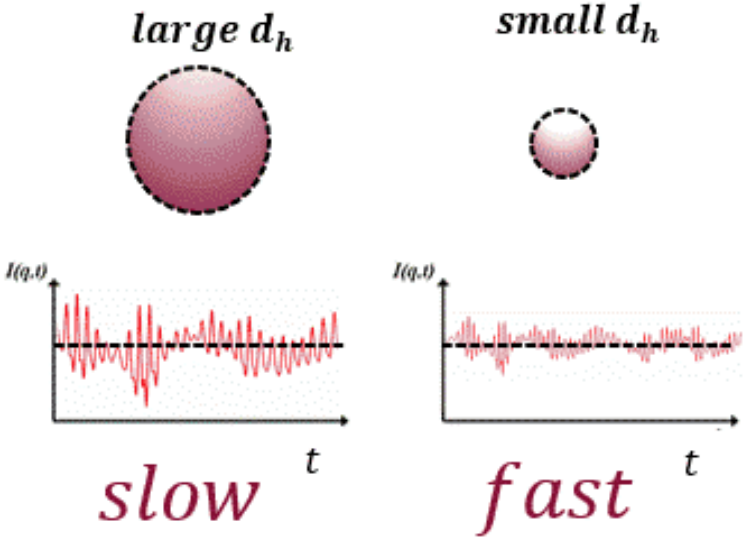

Laser
Small Particles
Large Particles
Intensity
Time
Intensity
Time

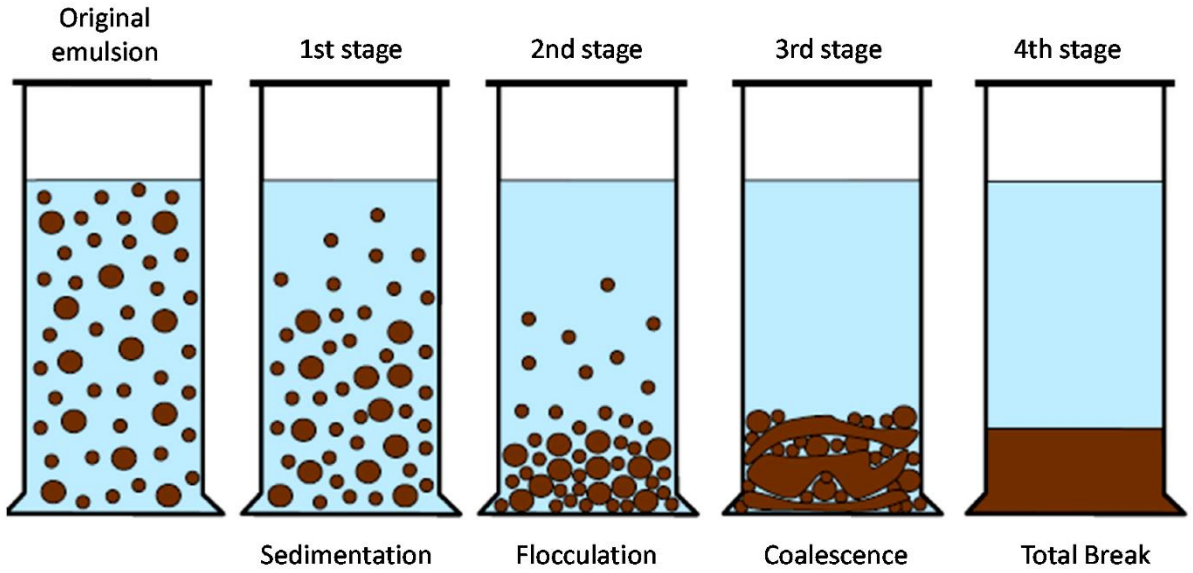

Smaller particles = lower scattering
Larger particles = Higher scattering
From Laser
Scattered light
From Laser
200 nm
Scattered light
TEM: 200 nm nps
2000 nm

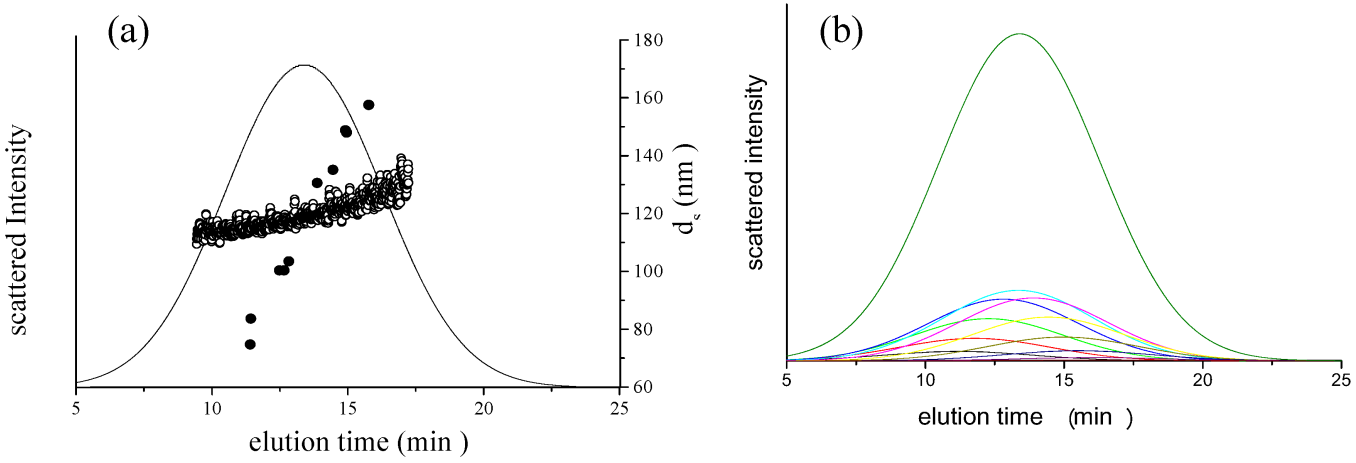

DLS: 22 nm + 200 nm (Ratio 786: 1 nps/ml)
100.7 nm
11.3 nm
%Intensity
%Mass
%Number
Radius (nm)
Radius
Radius
Mainly 203 nm nps
Both 22 and 202 nm nps
Mainly 22 nm nps

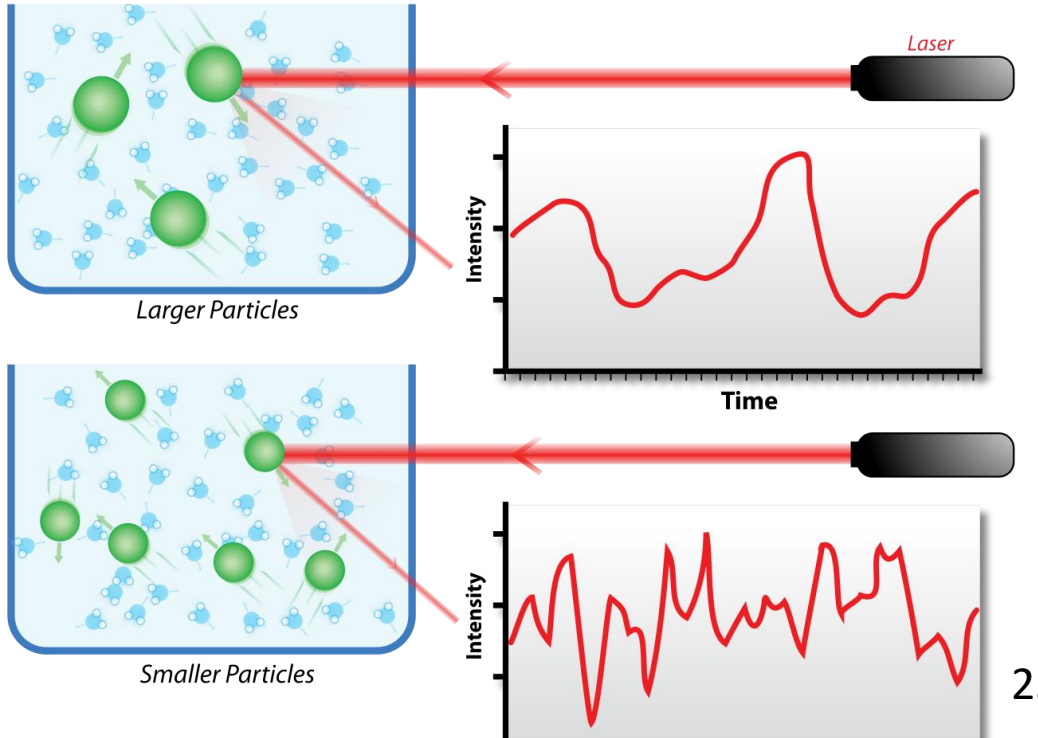

A)
B)
C)
Micelle
Monomer Swollen Micelle
Polymer Particle
11 nm
21 nm
54 nm
Volume (%)
Size (nm)

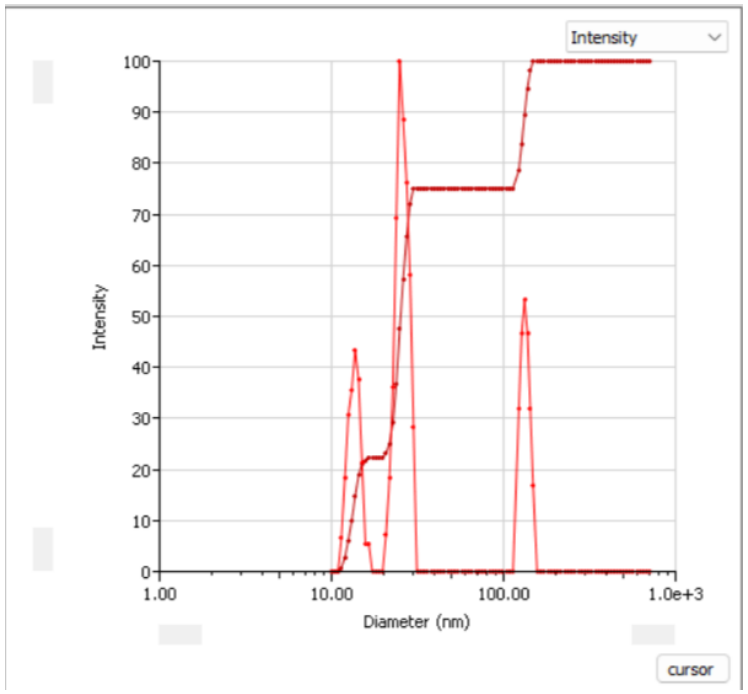

Dynamic light scattering
DLS - normalized intensity (a.u.)
Particle diameter (nm)

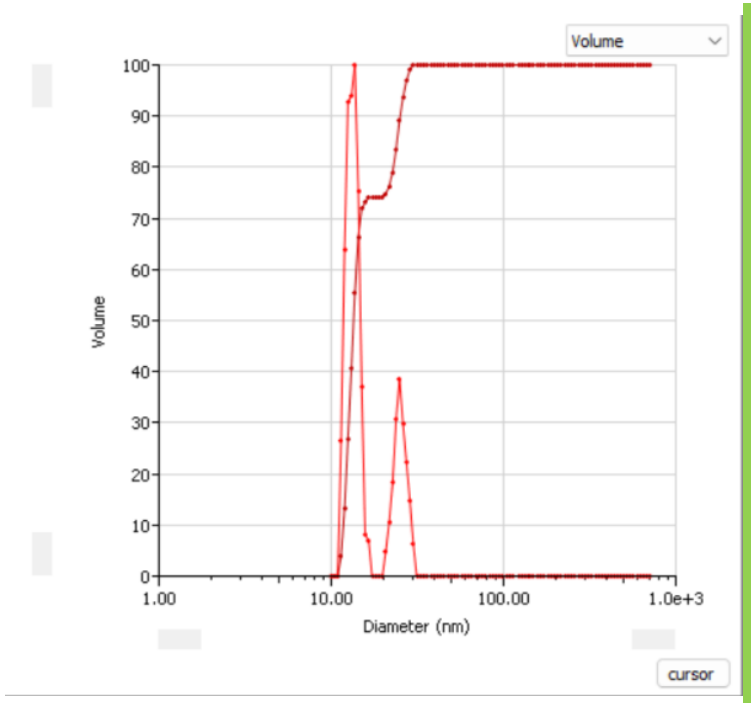

large d_h
small d_h
I(q,t)
t
slow
I(q,t)
t
fast

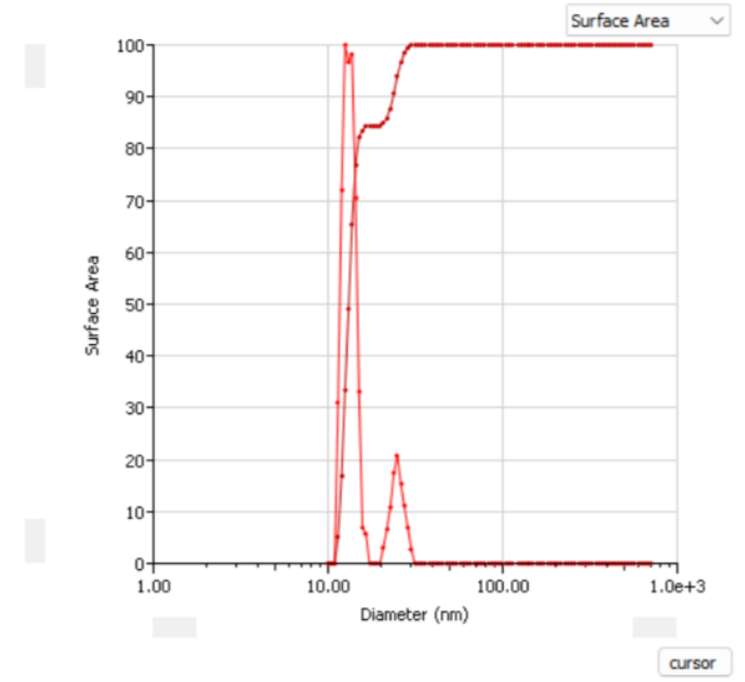

Original emulsion
1st stage
2nd stage
3rd stage
4th stage
Sedimentation
Flocculation
Coalescence
Total Break

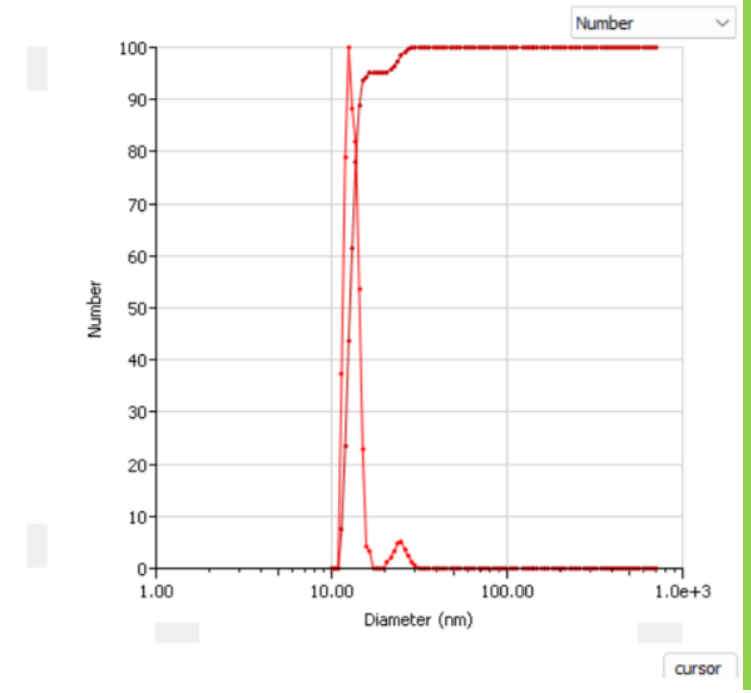

(a)
scattered Intensity
180
160
140
120
100
80
60
d_c (nm)
5
10
15
20
25
elution time (min)
(b)
scattered intensity
5
10
15
20
25
elution time (min)


Laser
Larger Particles
Intensity
Time
Smaller Particles
Intensity









Динамикалық жарық шашырауы әдісі арқылы өлшеу кезінде алынған нәтижелерді көрсету тәсілі зерттеушіні қызықтыратын параметрлерге байланысты әртүрлі болуы мүмкін. ДЖШ контекстінде әдетте келесі сипаттамалар қарастырылады:

Интенсивтілік (Intensity):

Интенсивтілік графигі шашыраған жарықтың қарқындылығын уақытқа байланысты көрсетеді. Бұл график үлгідегі бөлшектердің өлшемдері мен полидисперстілігін анықтау үшін қолданылады. Графиктегі шыңдар немесе плато бөлшектердің диффузиялық қозғалысын көрсетуі мүмкін.

Көлем (Volume):

Көлем графигі үлгідегі бөлшектердің өлшемдерінің көлемдік таралуын көрсетеді. Ол әртүрлі өлшемдегі бөлшектер үлгінің жалпы көлемінің қандай бөлігін алатынын анықтайды. Бұл график бөлшектердің көлемдік қатынастағы үлесін бағалауға пайдалы.

Бет ауданы (Surface Area):

Бет ауданы графигі бөлшектердің өлшемдерінің таралуын олардың бет ауданына қарай көрсетеді. Ол үлгінің жалпы бет ауданының әртүрлі өлшемдегі бөлшектерге қандай үлес тиесілі екенін анықтайды. Бұл параметр, мысалы, бөлшектердің бетінде адсорбция процесін зерттегенде маңызды болуы мүмкін.

Саны (Number):

Саны графигі үлгідегі бөлшектердің санын олардың өлшеміне қарай көрсетеді. Ол әр өлшем диапазонында қанша бөлшек бар екенін анықтайды. Бұл параметр белгілі бір өлшемдегі бөлшектердің сандық үлесін бағалау қажет болғанда пайдалы.

Қорытынды

- Физика-химиялық талдау әдістері полимерлі фармацевтикалық препараттардың құрамы мен құрылымын зерттеуге мүмкіндік береді.
- Гель-хроматография полимерлердің молекулалық массасы мен молекулалық-массалық таралуын анықтайды.
- ИҚ-спектроскопия және ЯМР полимерлердің химиялық құрылымы мен функционалдық топтарын сипаттайды.
- УК-спектроскопия дәрілік заттардың концентрациясын және олардың полимерлік жүйелерден босап шығуын бағалауға қолданылады.
- ДСК полимерлердің жылулық қасиеттері мен фазалық ауысуларын анықтап, материалдардың тұрақтылығын бағалауға мүмкіндік береді.
- Жалпы тұжырым: Физика-химиялық әдістерді кешенді қолдану полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын, құрылымдық ерекшеліктері мен тұрақтылығын жан-жақты бағалаудың маңызды негізі болып табылады.