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

1-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылауға кіріспе. Негізгі ұғымдар, терминология және сапа көрсеткіштері

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Жоспар:

1. Фармацевтикалық препараттың сапасы туралы негізгі түсініктер және оның маңызы.
2. Сапаны қамтамасыз ету (QA), сапаны бақылау (QC) және тиісті өндірістік практика (GMP) ұғымдары.
3. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың ерекшеліктері және полимерлердің дәрілік жүйелердегі рөлі.
4. Полимерлердің негізгі молекулалық, физика-химиялық және функционалдық қасиеттері.
5. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың негізгі сапа көрсеткіштері және оларға әсер ететін факторлар.
6. Фармацевтикалық өндірістегі сапаны бақылаудың негізгі кезеңдері: кіріс, аралық және шығу бақылауы.

Фармацевтикалық препарат дегеніміз не?

Фармацевтикалық (дәрілік) препарат — құрамында бір немесе бірнеше әсер етуші зат және қажет болған жағдайда қосымша заттар болатын, белгілі бір дәрілік түрге келтірілген және профилактикалық, диагностикалық немесе емдік мақсатта қолдануға арналған дайын өнім.
Ол белсенді әсер етуші зат пен қосымша компоненттерден тұрады.

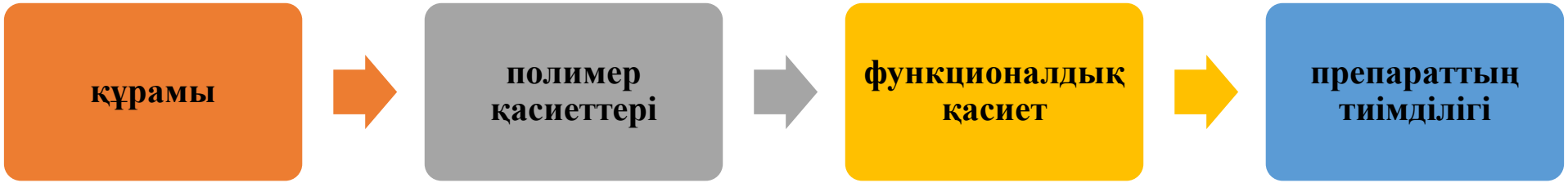


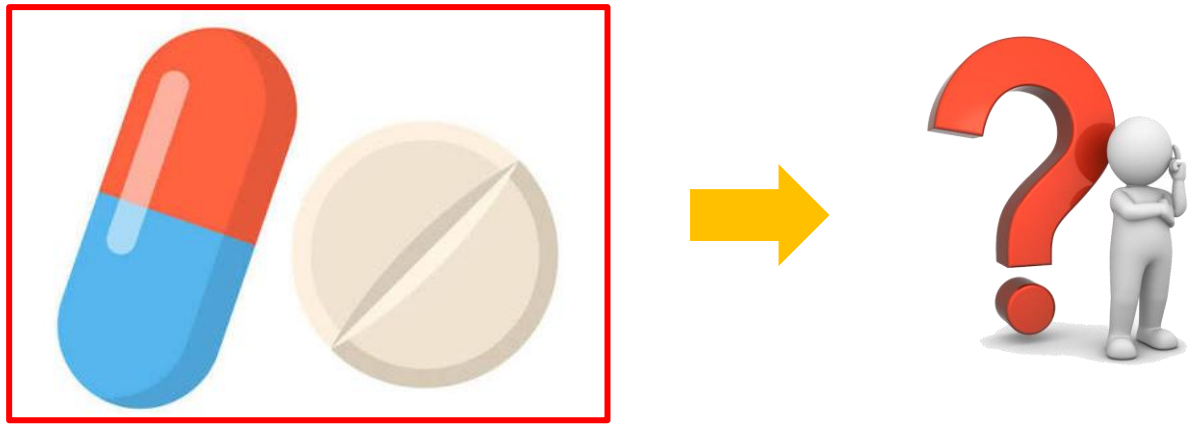
Полимер кей жағдайда жай ғана қосымша зат емес, препараттың негізгі функционалдық компоненті болуы мүмкін.

Фармацевтикалық препараттың сапасы дегеніміз не?

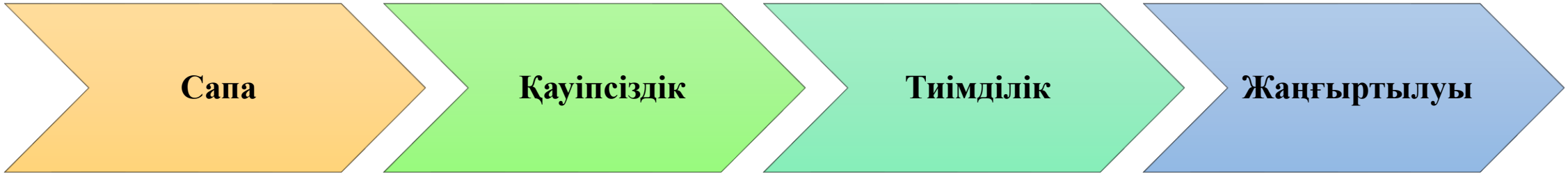
Фармацевтикалық препараттың сапасы - препараттың белгіленген талаптар мен стандарттарға сәйкестігін сипаттайтын қасиеттер жиынтығы.

Сапа тек препараттың сыртқы түрімен анықталмайды. Оның **құрамы, тазалығы, әсер етуші заттың мөлшері, біртектілігі, тұрақтылығы, қауіпсіздігі және функционалдық қасиеттері** бағаланады.





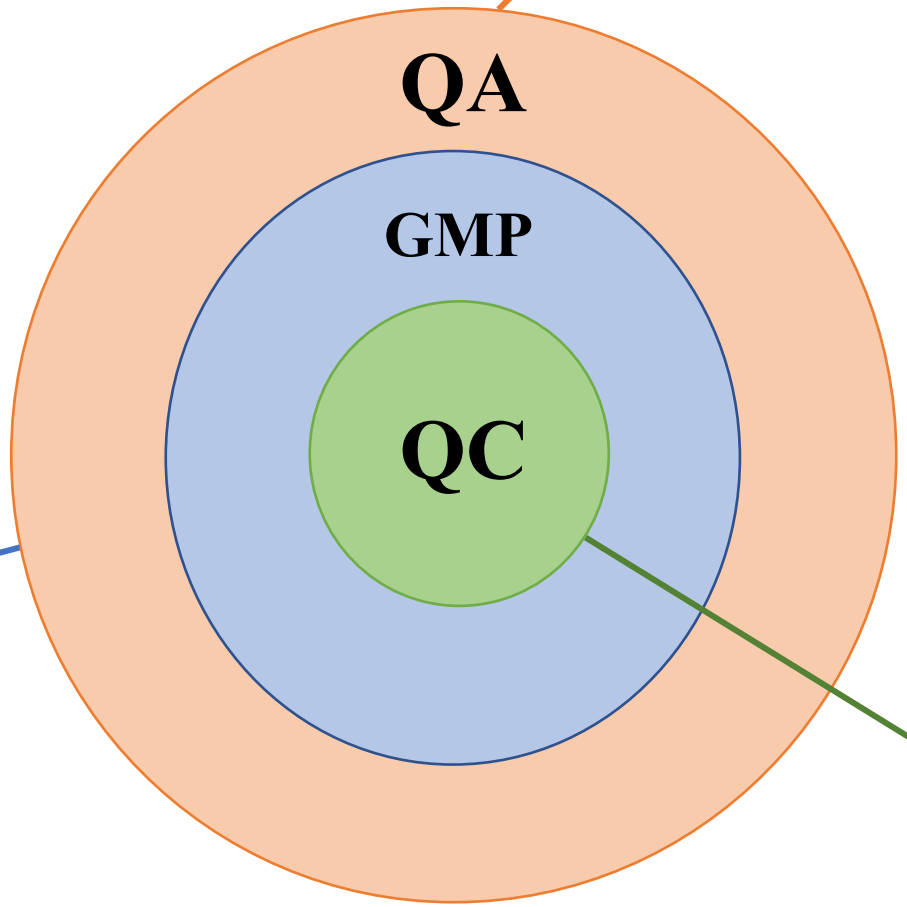
Фармацевтикалық препараттың сапасы неге аса маңызды?



- **Сапаның төмендеуі мынадай салдарға әкелуі мүмкін:**
- емдік тиімділіктің төмендеуіне;
- дозаның өзгеруіне;
- препараттың тұрақсыздығына;
- уыттылыққа;
- микробтық контаминацияға;
- дәрілік заттың босап шығу профилінің өзгеруіне.

Үш негізгі ұғым

Quality Assurance
Фармацевтикалық препараттың сапасын қамтамасыз етуге бағытталған барлық ұйымдастырушылық және жүйелік шараларды қамтиды.



Good Manufacturing Process
Фармацевтикалық препараттардың тұрақты түрде өндіру және бақылау үшін қажетті өндірісті ұйымдастыру қағидаларының жүйесі.

Quality Control
Материалдардың, аралық өнімдердің және дайын дәрілік препараттың белгілі бір көрсеткіштерін бағалау.

QA:

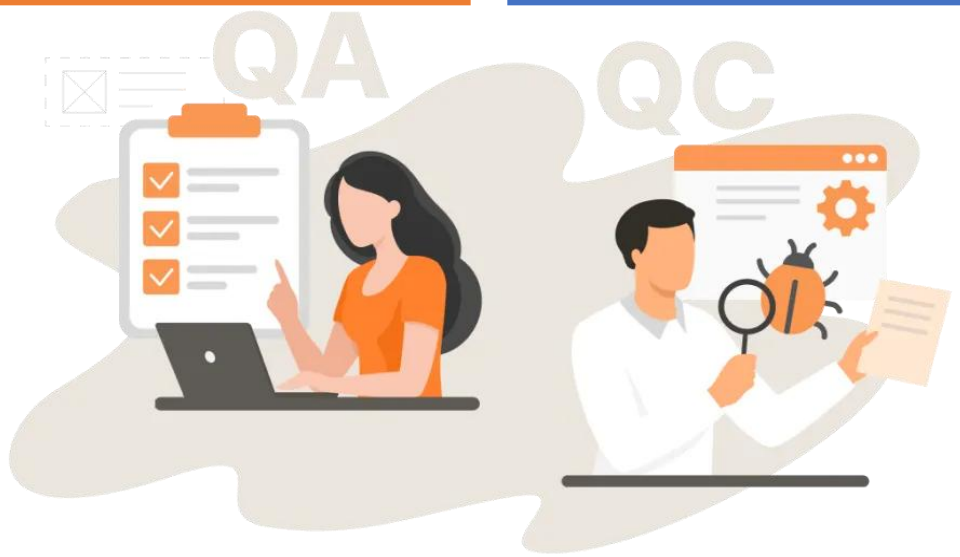
«Қателіктің алдын қалай алуға болады?»

- жабдықтың жарамдылығы және квалификациясы;
- қызметкерлердің тиісті біліктілігі;
- бекітілген технологиялық процедура;
- бастапқы шикізатты бақылау;
- процестерді құжаттау;
- процесті валидациялау

QC:

«Алынған өнім талаптарға сәйкес келе ме?»

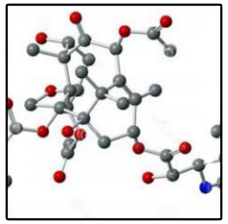
- pH;
- тұтқырлық;
- әсер етуші заттың мөлшері;
- микробиологиялық тазалық;
- ісіну дәрежесі;
- дәрілік заттың босап шығу профилі.

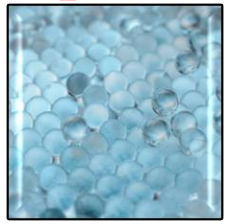


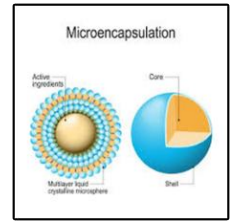
Неліктен полимерлі препараттар ерекше?

Полимер — қайталанатын құрылымдық буындардан тұратын, молекулалық массасы жоғары макромолекулалық қосылыс.

Полимер ≠ жай ғана қосымша зат







- **Молекулалық қасиеттері**
- молекулалық масса және оның таралуы;
- полимерлену дәрежесі;
- функционалдық топтар.

- **Физика-химиялық қасиеттері**
- ерігіштік;
- гидрофильділік;
- суда ісіну;
- тұтқырлық;
- гель түзу қабілеті.

- **Функционалдық қасиеттері**
- мукоадгезия;
- механикалық қасиеттер;
- дәрілік затты тасымалдау;
- дәрілік заттың босап шығуын реттеу;
- биологиялық ортадағы тұрақтылық.

Полимерлер фармацевтикада қайда қолданылады?

Дәрілік жүйе	Полимердің негізгі қызметі
Таблеткалар	байланыстырғыш, матрица, жабын
Капсулалар	қабықша, дәрілік затты тасымалдаушы
Гельдер және гидрогельдер	құрылым түзуші, тұтқырлықты реттеуші
Көзге арналған препараттар	жанасу уақытын ұзарту
Мукоадгезиялық жүйелер	шырышты қабатта ұсталу
Микро- және нанобөлшектер	дәрілік затты тасымалдаушы
Бақыланатын босап шығу жүйелері	дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын реттеу
Имплантациялық жүйелер	дәрілік затты тасымалдаушы матрица, ұзақ уақыт бойы босап шығаруды қамтамасыз ету

Фармацевтикада қолданылатын полимерлердің мысалдары

Полимерлер

Табиғи полимерлер

альгинат;

хитозан;

гиалурон қышқылы;

крахмал;

пектиндер

Синтетикалық полимерлер

поливинилацетат;

поливинилпирролидон;

полиэтиленгликоль;

полиакрилаттар;

полиметакрилаттар;

полисүт қышқылы/ полилактидтер және т.б.

Жасанды полимерлер

Целлюлоза эфирлері: нитроцеллюлоза, целлюлоза ацетаты;

Карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза;

Түрлендірілген полимерлер.

Полимерлер химиясының негізгі түсініктері

1. **Макромолекула – грек тілінен аударғанда «макро» – үлкен, ұзын.**
2. **Мономер полимерлерді дайындаудың бастапқы материалы болып табылады.**
3. **Полимер.**
4. **Құрылымдық буын – макромолекулада бірнеше рет қайталанатын атомдар тобы.**
5. **Полимерлену дәрежесі n – макромолекуладағы құрылымдық буындарының саны.**

$$n\,X \longrightarrow (-X-)_n$$

X – мономер , (-X-) – құрылымдық буын, n – полимерлену дәрежесі. $(-X-)_n$ - полимерлік макромолекулалар.

Полимерлердің ұзындығы

- Полимерлі тізбектер өте үлкен!
- Полимерлер әдетте 20 000 мен 40 000 жеке мономерлерден тұрады
  - Моншақтардың тізбегіндегі әрбір моншақ бір дюйм қашықтықта болса, бір полимер молекуласы 10 футбол алаңына тең болуы мүмкін!!!
- Бұл тізбек ұзындығы полимерге оның қажетті сипаттамаларының көпшілігін береді

Полимерлер көптеген молекулалық салмақтардан немесе тізбек ұзындықтарының таралуынан тұрады. Басқаша айтқанда, мысалы, полиэтиленді алсақ, бұл полимерде әртүрлі ұзындықтағы этилен тізбектері (C_2H_4) болуы мүмкін; кейбіреулері басқаларға қарағанда ұзағырақ.

Мысалы:

Полиэтилен -(C_2H_4)-$_{1000\text{-де}}$ 1001 қайталанатын этилен бірлігі бар кейбір тізбектер, кейбіреулерінде 1010 этилен бірліктері, кейбіреулерінде 999 қайталанатын бірлік, ал кейбіреулерінде 990 қайталанатын бірлік бар. Қайталанатын бірліктердің немесе тізбек ұзындығының орташа саны 28*1000 немесе 28000 г/моль молекулалық салмағы үшін 1000 қайталанатын этилен бірлігін құрайды.

***Сондықтан полимерлер орташа молекулалық салмақтың мәнімен көрсетілуі керек*.**

Орташа молекулалық массаны көрсетудің 3 жолы бар:

(1) Орташа сандық молекулалық масса ($\overline{M_n}$)

$$\overline{M}_n = \sum_i f_{n(i)} M_i = \sum_i \frac{N_i}{\sum_i N_i} M_i = \frac{\sum_i M_i N_i}{\sum_i N_i}$$

(2) Орташа салмақ-молекулалық масса ($\overline{M_\omega}$)

$$\overline{M_\omega} = \sum_i f_{w(i)} M_i = \sum_i \frac{N_i M_i}{\sum_i N_i M_i} M_i = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

(3) Орташа тұтқырлық **молекулалық масса** ($\overline{M_\eta}$) эксперименталды түрде сұйылтылған ерітінді вискозиметрінен Марк-Кун-Хаувинк теңдеуін қолданып алуға болады. Тұтқырлық-орташа молекулалық масса еріткіштің полимер үшін жақсы немесе нашар еріткіш екендігіне байланысты $\overline{M_\eta}$ және $\overline{M_\omega}$ арасында болады. Жақсы еріткіш жағдайында $\overline{M_\eta} = \overline{M_\omega}$.

Марк - Кун - Хаувинк теңдеуі:

$$[\eta] = K\overline{M}^a$$

$[\eta]$: меншікті тұтқырлық

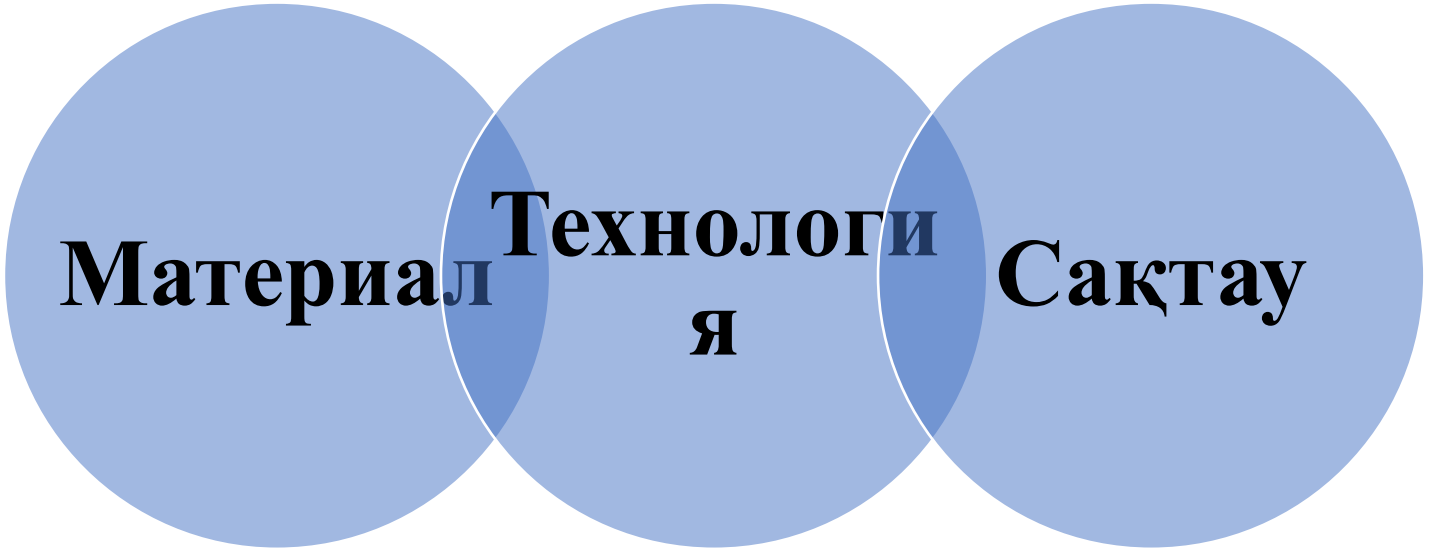
K , **a** : полимер мен еріткішке тән константалар

$\overline{M}$: орташа молекулалық масса

PDI - полимер макромолекулаларының молекулалық массалары бойынша қаншалықты біркелкі таралғанын сипаттайды. $PDI = \frac{Mw}{Mn} > 1$; PDI = 1 болатын полимерлер монодисперсті полимерлер деп аталады

Полимерлі препараттың сапасына әсер ететін факторлар

1. Полимердің қасиеттері 🧬	2. Өндіріс технологиясы ⚙️	3. Сақтау жағдайлары 📦
Молекулалық масса	Температура	Температура
PDI (Đ)	pH	Ылғалдылық
Функционалдық топтар	Уақыт	Жарық
Орынбасу дәрежесі	Концентрация	Оттек
Көлденең байланысу дәрежесі	Араластыру	Сақтау уақыты
Гидрофильділік	Кептіру	
Ерігіштік		



Фармацевтикалық препарат сапасының негізгі көрсеткіштері

Топ	Негізгі көрсеткіштер
◆ **Физикалық**	сыртқы түрі, масса, өлшем, механикалық қасиеттер
◆ **Химиялық**	сәйкестендіру, мөлшері, қоспалар, химиялық құрылымы
◆ **Физика-химиялық**	pH, тұтқырлық, ерігіштік, ісіну, бөлшек өлшемі
◆ **Функционалдық**	босап шығу, мукоадгезия, өткізгіштік
◆ **Микробиологиялық**	микробиологиялық тазалық, стерильдік
◆ **Тұрақтылық**	қасиеттердің уақыт бойынша сақталуы

Сапа = бір ғана көрсеткіш емес, бірнеше көрсеткіштердің жиынтығы.

Тазалық

«Препарат құрамында қажетсіз қоспалар бар ма?»

Қоспалардың түрлері:

- бастапқы шикізаттан қалған қоспалар
- синтез немесе модификация өнімдері
- ыдырау өнімдері
- еріткіштердің қалдықтары
- микробтық ластанулар

Полимерлер үшін маңызды:

- қалдық мономерлер
- төмен молекулалық фракциялар
- реакция өнімдері
- ыдырау өнімдері

Біртектілік — препараттың барлық бөлігінде қасиеттердің бірдей болуы

- Препараттың әр бөлігінде компоненттер мен негізгі қасиеттердің біркелкі таралуы

- **Бақылануы мүмкін:**
- әсер етуші заттың біркелкі таралуы;
- полимердің біркелкі таралуы;
- масса біртектілігі;
- бөлшектердің өлшемі;
- ерітінділердегі концентрация біртектілігі.

Біртекті препарат → дозаның қайталануы → тұрақты әсер

Полимерлі препараттардың механикалық қасиеттері

Механикалық қасиеттер - препараттың сыртқы әсерге төзімділігі

Қасиет	Нені сипаттайды?
Беріктік	жүктемеге төзімділік
Қаттылық	деформацияға қарсылық
Серпімділік	бастапқы пішінін қалпына келтіру
Иілгіштік	деформациялану қабілеті

үлдірлер → гидрогельдер → таблеткалар → имплантациялық жүйелер

Тұтқырлық - полимерлі жүйенің маңызды көрсеткіші

Тұтқырлық - сұйықтықтың ағуға қарсылығын сипаттайтын көрсеткіш.



Молекулалық масса

↓

Полимер ерітіндісінің тұтқырлығы

↓

Ағу және өңдеу қасиеттері

↓

Дәрілік жүйенің функционалдық қасиеттері

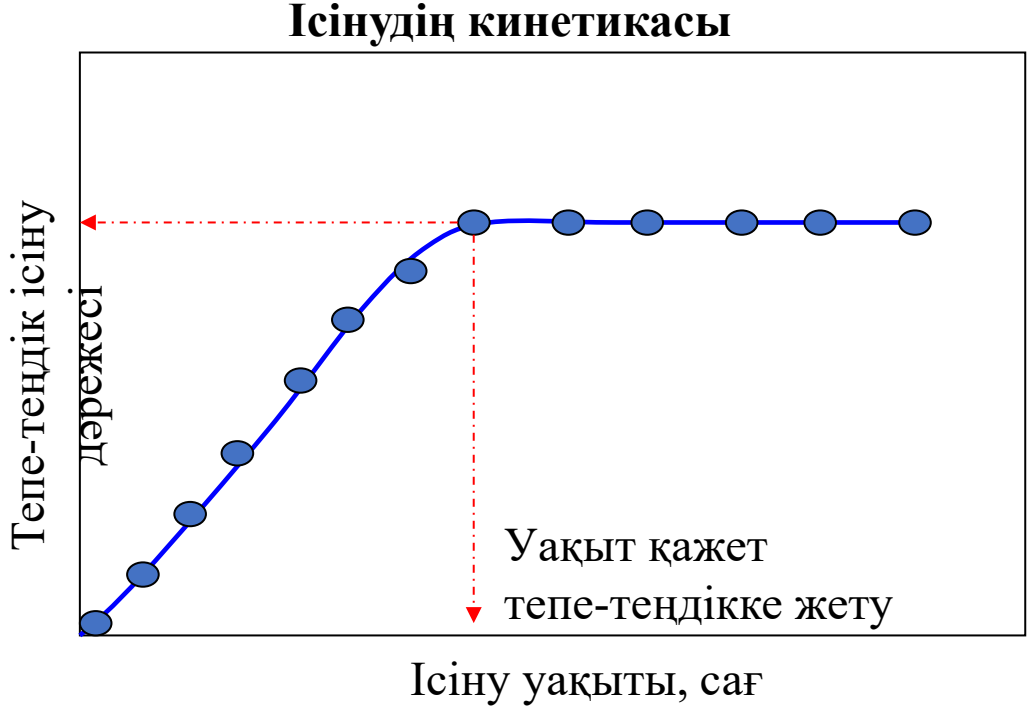


Маңызды:

- **ерітінділер;**
- **гельдер;**
- **жақпамайлар;**
- **суспензиялар;**
- **эмульсиялар.**

Ісіну қабілеті

- Полимерлі жүйелердің тағы бір маңызды қасиеті — **ісіну қабілеті**.
- Гидрофильді полимер су немесе биологиялық сұйықтықпен жанасқанда сұйықтықты сіңіріп, көлемін ұлғайтады.
- **Ісінуге әсер ететін факторлар:**
- полимердің табиғаты;
- молекулалық масса;
- гидрофильділік;
- көлденең байланысу дәрежесі;
- орта pH-ы;
- температура.



$$\text{Ісіну дәрежесі (DS)} = (м_{\text{ісінген үлгі}} - m_{\text{құрғақ үлгі}})/м_{\text{құрғақ үлгі}}$$

Дәрілік заттың босап шығуы

- Бұл полимерлі дәрілік жүйелер үшін ең маңызды функционалдық көрсеткіштердің бірі.
- Біз тек препаратта дәрілік заттың бар екенін анықтап қана қоймаймыз.
- Егер полимер дәрілік затты тасымалдаушы немесе матрица ретінде қолданылса, оның **қашан және қандай жылдамдықпен босап шығатынын** да бағалау қажет.
- Босап шығуға полимердің молекулалық массасы, ісінуі, құрылымы, көлденең байланысуы және басқа да қасиеттері әсер етуі мүмкін.
- Сондықтан босап шығу профилі — полимердің қасиеттері мен дәрілік препараттың функционалдығы арасындағы байланысты өте жақсы көрсететін мысал.





Микробиологиялық тазалық және стерильдік

- Келесі маңызды көрсеткіш — **микробиологиялық тазалық**.
- Полимерлі жүйелердің құрамында су болуы немесе олардың сулы ортада дайындалуы микробтардың өсуіне қолайлы жағдай туғызуы мүмкін.
- Сондықтан дәрілік препараттың түріне байланысты микробиологиялық тазалық немесе стерильдік талаптары маңызды болады.
- Бұл жерде екі ұғымды ажырату қажет.
- **Микробиологиялық тазалық** — микроорганизмдердің белгіленген шектен аспауын білдіреді.
- Ал **стерильдік** — тірі микроорганизмдердің болмауын талап ететін анағұрлым қатаң жағдай.

Ерекше маңызды:

💧 ерітінділер

🧴 гельдер

👁 көзге арналған препараттар

💉 стерильді дәрілік жүйелер

Тұрақтылық

- Соңғы маңызды көрсеткіштердің бірі — **тұрақтылық**.
- Препарат өндірілген кезде сапалы болуы жеткіліксіз.
- Ол белгіленген сақтау мерзімі ішінде өзінің негізгі қасиеттерін сақтауы керек.
- Сондықтан тұрақтылықты зерттеу кезінде уақыт бойынша препараттың химиялық, физика-химиялық және функционалдық қасиеттерінің өзгеруі бағаланады.
- Полимерлерде бұл әсіресе маңызды, себебі сақтау кезінде полимердің құрылымы немесе молекулалық сипаттамалары өзгеруі мүмкін.

Тұрақтылыққа әсер етеді:
🌡 **Температура**
💧 **Ылғалдылық**
🌞 **Жарық**
O_2 **Оттек**
⏱ **Уақыт**

Сапаны бақылау қай кезеңдерде жүргізіледі?

- Сапаны бақылау тек дайын препаратты зерттеумен шектелмейді.
- Бақылау бірнеше кезеңде жүргізіледі.
- Бірінші - **кірме бақылауы**. Мұнда өндірісте қолданылатын бастапқы шикізаттар мен материалдардың сапасы бағаланады.
- Екінші - **аралық немесе ішкі өндірістік бақылау**. Бұл өндіріс процесінің дұрыс жүргізілуін және аралық өнімдердің қажетті сипаттамаларға сәйкес болуын бақылауға бағытталған.
- Үшінші - **шығыс бақылауы**. Мұнда дайын дәрілік препараттың белгіленген сапа көрсеткіштері бағаланады.

Шикізат → процесс → дайын өнім

- Бақылау сапалы болуы үшін біз алдымен қандай көрсеткішті анықтау қажет екенін түсінуіміз керек.Содан кейін сол көрсеткішке сәйкес аналитикалық әдіс таңдалады.Мысалы, молекулалық массаны анықтау үшін бір әдіс, тұтқырлықты анықтау үшін басқа әдіс, ал дәрілік заттың босап шығуын зерттеу үшін басқа эксперимент қажет.
- Сондықтан сапаны бақылаудың негізгі логикасы:

Көрсеткіш → аналитикалық әдіс → нәтиже → интерпретация → қорытынды.



Қорытынды

1. Фармацевтикалық препараттың сапасы - оның белгіленген талаптар мен стандарттарға сәйкестігін сипаттайтын қасиеттер жиынтығы. Сапа препараттың қауіпсіздігімен, тиімділігімен және тұрақтылығымен тікелей байланысты.

2. Сапаны қамтамасыз ету және сапаны бақылау - өзара байланысты, бірақ әртүрлі ұғымдар. Сапаны қамтамасыз ету (QA) қателіктердің алдын алуға және сапалы өнім өндіруге қажетті жүйелік шараларға бағытталған, ал сапаны бақылау (QC) шикізаттың, аралық өнімдердің және дайын препараттың белгіленген көрсеткіштерге сәйкестігін бағалайды.

3. Полимерлі препараттардың сапасы полимердің қасиеттерімен тығыз байланысты. Полимердің молекулалық массасы, функционалдық топтары, гидрофильділігі, ерігіштігі, ісінуі және басқа да қасиеттері дәрілік жүйенің физика-химиялық және функционалдық сипаттамаларына әсер етеді.

4. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасы бірнеше топтағы көрсеткіштер бойынша бағаланады.

Оларға физикалық, химиялық, физика-химиялық, функционалдық және микробиологиялық көрсеткіштер, сондай-ақ препараттың тұрақтылығы жатады. Сондықтан сапаны бір ғана көрсеткіш арқылы бағалау жеткіліксіз.

5. Препараттың сапасына тек полимердің қасиеттері ғана емес, өндіріс технологиясы мен сақтау жағдайлары да әсер етеді.

Температура, pH, компоненттердің концентрациясы, араластыру және кептіру жағдайлары, сондай-ақ сақтау кезіндегі температура, ылғалдылық, жарық пен оттек препараттың сапасына ықпал етуі мүмкін.

6. Сапаны бақылау өндірістің барлық негізгі кезеңдерін қамтиды. Бақылау бастапқы шикізатты қабылдау кезіндегі кіріс бақылаудан басталып, өндіріс барысындағы аралық бақылаумен жалғасады және дайын өнімнің шығу бақылауымен аяқталады.