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

9-Дәріс. Құрамында полимерлері бар дәрілік ерітінділердің, суспензиялардың және эмульсиялардың сапасын бақылау

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Дәрістің мақсаты және оқу нәтижелері

Дәрістің мақсаты

Құрамында полимерлері бар сұйық дәрілік препараттардың сапасын бағалау көрсеткіштерін, физика-химиялық, технологиялық және микробиологиялық бақылау әдістерін меңгерту.

Дәріс соңында студент:

- полимерлердің ерітінді, суспензия және эмульсиядағы функционалдық рөлін түсіндіреді;
- әр дәрілік түрге тән критикалық сапа көрсеткіштерін анықтайды;
- pH, тұтқырлық, бөлшектер өлшемі және БФИ мөлшерін анықтау әдістерін сипаттайды;
- дисперстік жүйелердің физикалық тұрақтылығын бағалайды;
- сапа нәтижелерін технологиялық ауытқулармен байланыстырады.

Негізгі қағида: полимер – тек қосымша зат емес, дәрілік жүйенің құрылымы мен сапасын қалыптастыратын функционалдық компонент.

Құрамында полимерлері бар сұйық дәрілік түрлердің жіктелуі

1. Полимерлі ерітінділер

Полимер және БФИ еріткіште молекулалық немесе иондық деңгейде таралған.

Мысалдар: гипромеллоза (HPMC), гидроксиэтилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP).

2. Полимерлі суспензиялар

Ерімейтін қатты БФИ сұйық ортада диспергирленген. Полимер тұтқырлықты реттеп, седиментацияны баяулатады.

Мысалдар: Na-CMC, ксантан камеді, HPMC.

3. Полимерлі эмульсиялар

Бір-бірінде араласпайтын екі сұйық фазадан тұрады. Полимер дисперсиялық ортаның реологиясын реттейді.

Мысалдар: карбомер, полоксамер, целлюлоза туындылары.

Дәрілік жүйенің түрі бақылау әдістерін анықтайды: ерітіндіде – мөлдірлік пен реология; суспензияда – бөлшектер мен тұнба; эмульсияда – тамшылар мен фазалық тұрақтылық.

Полимерлердің дәрілік жүйедегі функционалдық рөлі

Полимердің қызметі	Сапаға әсері
Қоюландырғыш	Тұтқырлықты арттырады; ағу және дозалау қасиеттерін өзгертеді.
Суспензиялаушы агент	Бөлшектердің тұнуын баяулатады және қайта таралуына ықпал етеді.
Тұрақтандырғыш	Дисперстік жүйенің агрегаттық тұрақтылығын жақсартады.
Эмульсия тұрақтандырғышы	Үздіксіз фазаның тұтқырлығын арттырып, тамшылар қозғалысын тежейді.
Қабық түзуші / матрица	БФИ босап шығу кинетикасына әсер етуі мүмкін.
Солюбилизатор	Кейбір БФИ-дің көрінерлік ерігіштігін арттыруы мүмкін.

Полимер концентрациясын шамадан тыс арттыру сапаны міндетті түрде жақсартпайды: құю, араластыру, дозалау және БФИ босап шығуы қиындауы мүмкін.

Сапаны бақылаудың жалпы жүйесі

КІРІС БАҚЫЛАУЫ

Полимер сәйкестігі

Тұтқырлық маркасы / молекулалық сипаттамасы

Тазалығы және ылғалдылығы

Микробиологиялық сапасы

ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУ

Гидратация және еріту

Араластыру / гомогенизация

pH және температура

Дисперсияның біркелкілігі

ДАЙЫН ӨНІМДІ БАҚЫЛАУ

Сыртқы түрі және сәйкестендіру

БФИ мөлшері, pH, тұтқырлық

Бөлшек / тамшы өлшемі

Микробиологиялық сапа және тұрақтылық

Көрсеткіштер препараттың құрамы, қолдану жолы, фармакопеялық талаптары және тіркелген спецификациясы бойынша таңдалады.

Полимерлі дәрілік ерітінділер: негізгі сапа көрсеткіштері

- Сыртқы түрі, түсі, иісі және мөлдірлігі.
- pH мәні және оның сақтау кезіндегі өзгерісі.
- Тұтқырлық және реологиялық сипаттамалар.
- БФИ сәйкестендіру және сандық мөлшері.
- Біртектілігі және механикалық қоспалардың болмауы.
- Микробиологиялық тазалығы; қажет болса консервант мөлшері мен тиімділігі.

Сапаға әсер ететін ықтимал себептер

- Полимердің толық гидратацияланбауы
- Макромолекулалардың агрегациясы
- Полимер тізбегінің деградациясы
- Электролиттер мен pH әсері
- Температура және сақтау жағдайы

Ерітіндінің мөлдірлігі мен тұтқырлығы – полимердің күйі мен технологиялық үдерістің жанама индикаторлары.

Ерітіндінің сыртқы түрі және мөлдірлігін бақылау

Визуалды бақылау тәртібі

1. Үлгіні белгіленген жарық жағдайында қарау.
2. Ақ және қара фонда салыстыру.
3. Түс, лайлану, тұнба және бөгде бөлшектерді тіркеу.
4. Қажет болса, стандартпен немесе бастапқы үлгімен салыстыру.

Анықталуы мүмкін ақаулар

- Ерімеген полимер бөлшектері
- Гель тәрізді агрегаттар
- Механикалық қоспалар
- Лайлану немесе тұнба
- Түс өзгеруі және фазалық ажырау

Сұрақ: ерітіндінің бастапқыда мөлдір болуы оның сақтау кезінде тұрақты болатынын дәлелдей ме?

Полимерлі ерітінділердің pH көрсеткішін анықтау

Потенциометриялық әдіс

Құрал: калибрленген pH-метр.

1. Электродты стандартты буферлермен калибрлеу.
2. Үлгіні белгіленген температураға жеткізу.
3. Электродты үлгіге енгізу.
4. Көрсеткіш тұрақталғанша күту.
5. Нәтижені тіркеу.

pH-тың полимерге және БФИ-ге әсері

- Иондану дәрежесін өзгертеді.
- Полимер тізбегінің конформациясына әсер етуі мүмкін.
- Тұтқырлықты өзгерте алады.
- БФИ химиялық тұрақтылығына ықпал етеді.
- Консерванттың антимикробтық белсенділігін өзгертуі мүмкін.

Мысал: карбомерде pH жоғарылағанда карбоксил топтарының иондануы күшейіп, тізбектер жазылады және тұтқырлық артуы мүмкін.

Полимерлі жүйелердің реологиялық қасиеттері

Реология – материалдардың ағу және деформациялану заңдылықтарын зерттейді.

Негізгі параметрлер

- Динамикалық тұтқырлық (η)
- Ығысу кернеуі (τ)
- Ығысу жылдамдығы ($\dot{\gamma}$)
- Тұтқырлықтың ығысу жылдамдығына тәуелділігі
- Тиксотропия және құрылымның қалпына келуі

Ньютон теңдеуі

$\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$

τ – ығысу кернеуі

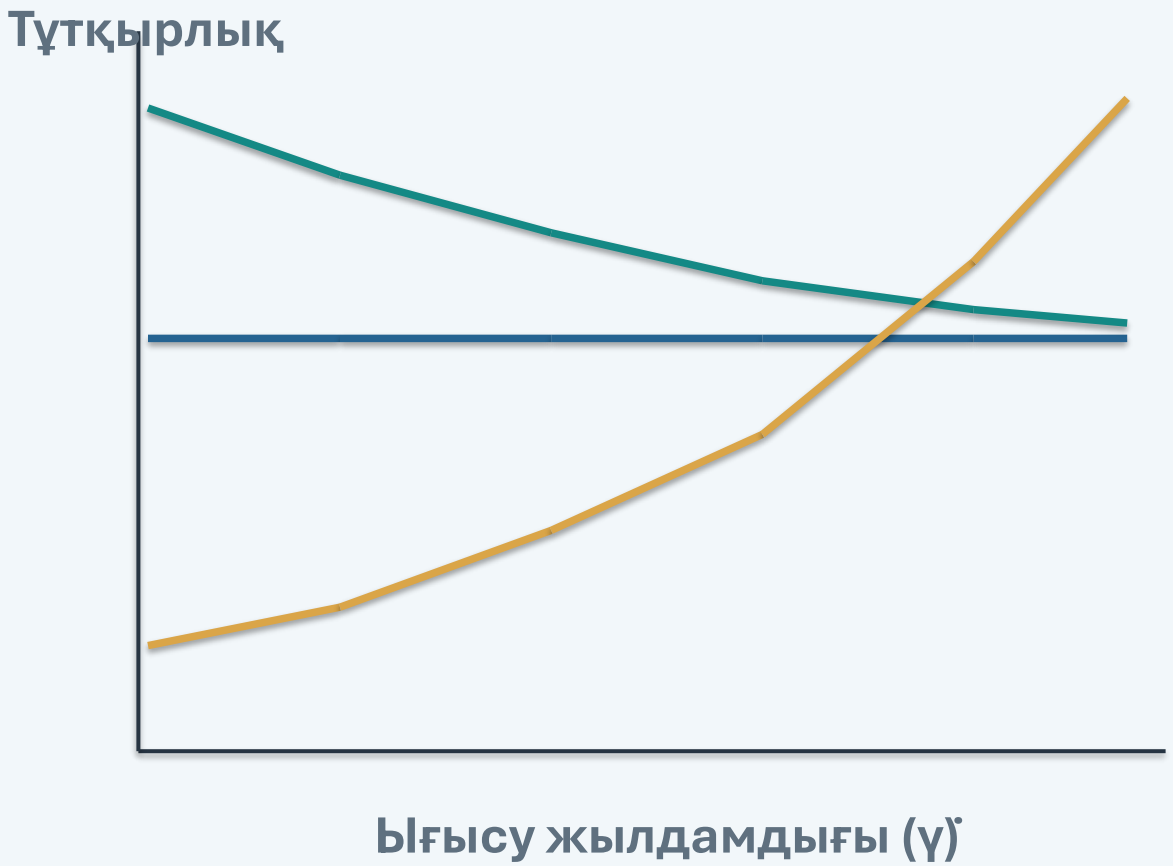
η – динамикалық тұтқырлық

$\dot{\gamma}$ – ығысу жылдамдығы

Полимерлі ерітінділердің көпшілігі Ньютондық емес мінез-құлық көрсетуі мүмкін.

Тұтқырлық мәнін өлшеу температурасы, шпиндель, айналу жиілігі және үлгінің алдын ала өңделуімен бірге көрсету қажет.

Полимерлі жүйелердің реологиялық модельдері



Ньютондық

Тұтқырлық ығысу жылдамдығына тәуелсіз.

Псевдопластикалық

Ығысу артқанда көрінерлік тұтқырлық төмендейді.

Дилатанттық

Ығысу артқанда көрінерлік тұтқырлық жоғарылайды.

Тиксотропия – ығысу әсерінен құрылымның уақытша бұзылып, тыныштықта біртіндеп қалпына келуі.

Тұтқырлықты анықтау әдістері

Әдіс / құрал	Қолданылуы
Капиллярлық вискозиметр	Төмен тұтқырлықтағы Ньютондық сұйықтықтар.
Айналмалы вискозиметр	Полимерлі ерітінділер және Ньютондық емес жүйелер.
Ротациялық реометр	Ағу қисығы мен толық реологиялық сипаттама.
Осцилляциялық реометрия	Серпімді және тұтқыр модульдер, құрылымдық қасиеттер.

Өлшеу кезінде стандарттау

Температура • шпиндель • айналу жиілігі • өлшеу уақыты • үлгінің алдын ала механикалық өңделуі

Салыстырмалы нәтижелер алу үшін барлық сериялларда өлшеу шарттары бірдей болуы тиіс.

Полимерлі суспензиялардың сапасын бақылау

Суспензия – сұйық дисперсиялық ортада ерімейтін қатты бөлшектер таралған гетерогенді жүйе.

Полимердің негізгі қызметтері

- Дисперсиялық ортаның тұтқырлығын арттыру.
- Бөлшектер седиментациясын баяулату.
- Бөлшектердің қайта таралуына ықпал ету.
- Дисперсияның біркелкілігін сақтау.

Негізгі сапа көрсеткіштері

- Бөлшектер өлшемі және таралуы.
- Седиментация және қайта диспергирлену.
- Тұтқырлық және реология.
- БФИ мөлшері және дозаның біркелкілігі.
- pH және микробиологиялық тазалық.

Суспензияның сыртқы біртектілігі оның әр дозасында БФИ мөлшері бірдей екенін өздігінен дәлелдемейді.

Суспензия бөлшектерінің өлшемін анықтау

Оптикалық микроскопия

Бөлшектердің пішінін, өлшемін және агломераттарды тікелей бақылау.

Артықшылығы: морфологияны көруге болады.

Лазерлік дифракция

Бөлшектердің өлшемдік таралуын көлемдік үлестірім ретінде бағалау.

Артықшылығы: кең диапазондағы өлшемдер.

Электрондық микроскопия

Бөлшектердің беткі морфологиясын жоғары ажыратымдылықта зерттеу.

Арнайы үлгі дайындауды қажет етуі мүмкін.

D10 – бөлшектердің 10%-ы кіші; D50 – медианалық өлшем; D90 – бөлшектердің 90%-ы кіші.

Седиментациялық тұрақтылық: Стокс теңдеуі

Стокс теңдеуі

$v = d^2(\rho p - \rho m)g / 18\eta$

v – тұну жылдамдығы; d – бөлшек диаметрі; ρp және ρm – бөлшек пен ортаның тығыздығы; η – динамикалық тұтқырлық.

Теңдеуден шығатын қорытынды

- Бөлшек диаметрі артқан сайын тұну жылдамдығы d^2 бойынша өседі.
- Ортаның тұтқырлығы артса, тұну баяулайды.
- Тығыздық айырмасы жоғары болса, седиментация жылдамдайды.
- Полимерлер реология мен бөлшектердің агрегаттануына әсер етеді.

Шектеуі: Стокс теңдеуі концентрлі, флокуляцияланған немесе Ньютондық емес жүйелерге тікелей қолданылмайды.

Седиментация көлемінің коэффициентін есептеу

Есептеу формуласы

$F = Vu / V0$

Vu – белгілі уақыттан кейінгі тұнба көлемі.

V0 – суспензияның бастапқы көлемі.

Мысал

Бастапқы суспензия көлемі: V0 = 100 мл.

24 сағаттан кейінгі тұнба көлемі: Vu = 35 мл.

$F = 35 / 100 = 0,35$

Седиментация көлемінің коэффициенті – 0,35.

F көрсеткішін жеке бағалауға болмайды: тұнбаның тығыздығы, қайта диспергирленуі және дозалау біркелкілігі де маңызды.

Суспензияның қайта диспергирлену қабілеті

Анықтау тәртібі

1. Үлгіні белгіленген уақыт бойы қозғалыссыз сақтау.
2. Тұнбаның пайда болуын тіркеу.
3. Ыдысты стандартталған әдіспен төңкеру немесе араластыру.
4. Біркелкі суспензияның қалпына келу уақытын анықтау.
5. Қажет болса, қайта таратуға қажетті қозғалыс санын есептеу.

Сапасыз жүйенің белгілері

- Тығыз, қатты тұнба (caking).
- Араластырудан кейін толық таралмау.
- Ірі агломераттардың пайда болуы.
- Дозалар арасында БФИ концентрациясының өзгеруі.

Бұл ақаулар дозалық дәлдікке қауіп төндіреді.

Қайта диспергирлену – суспензияның қолдануға жарамдылығын сипаттайтын маңызды функционалдық көрсеткіш.

Полимерлі эмульсиялардың сапасын бақылау

Эмульсия түрлері

Май/су (O/W): май тамшылары су фазасында таралған.

Су/май (W/O): су тамшылары май фазасында таралған.

Полимерлер үздіксіз фазаның тұтқырлығын арттырып, тамшылар қозғалысын баяулатуы мүмкін.

Негізгі сапа көрсеткіштері

- Эмульсия түрі (O/W немесе W/O).
- Тамшылар өлшемі және таралуы.
- pH және тұтқырлық.
- Фазалық тұрақтылық.
- БФИ мөлшері.
- Микробиологиялық сапа.

Полимердің болуы эмульсияны автоматты түрде тұрақтандырмайды: полимер–эмульгатор–фаза үйлесімділігі маңызды.

Эмульсия түрін және тамшылар өлшемін анықтау

Әдіс	Негізгі принципі
Сұйылту әдісі	Эмульсия үздіксіз фазамен сұйылуға бейім.
Электрөткізгіштік	Су үздіксіз фаза болса, электрөткізгіштік байқалады.
Бояу әдісі	Суда немесе майда еритін бояғыштың таралуы бағаланады.
Микроскопия	Тамшылардың пішіні, өлшемі және таралуы бақыланады.
Лазерлік дифракция / DLS	Өлшем диапазоны мен дисперсия түріне қарай таңдалады.

Тамшылар өлшемінің уақыт бойынша ұлғаюы флокуляцияны немесе коалесценцияны көрсетуі мүмкін; әдіс пен үлгі дайындау әсері ескеріледі.

Эмульсиялардың физикалық тұрақсыздану механизмдері

Кремдену

Тығыздық айырмасына байланысты тамшылардың жоғары көтерілуі.

Флокуляция

Тамшылардың жеке шекараларын сақтай отырып топтасуы.

Коалесценция

Тамшылардың бірігіп, ірі тамшылар түзуі.

Фазалардың бөлінуі

Эмульсия құрылымының бұзылып, фазалардың ажырауы.

Тұрақтылықты бағалау: визуалды бақылау, тамшылар өлшемін мерзімді өлшеу, центрифугалау, температуралық сынақтар және реология.

БФИ мөлшерін анықтау: аналитикалық бақылау

Әдіс	Қолданылуы
УК-спектрофотометрия	УК аймақта жұтатын БФИ-ді сандық анықтау.
Жоғары тиімді сұйық хроматография (ЖТСХ / HPLC)	БФИ мен қоспаларды бөлу және сандық анықтау.
Титриметрия	Титрлеу реакциясына жарамды БФИ.
Флуориметрия	Флуоресценция қасиеті бар заттар.

Полимерлі матрицаны ескеру

Полимер аналитикалық сигналға кедергі келтіруі мүмкін. БФИ толық бөлініп алынуы, әдістің селективтілігі мен дұрыстығы дәлелденуі керек.

Үлгі дайындау БФИ жоғалуына, адсорбциясына немесе деградациясына әкелмеуі тиіс.

Микробиологиялық сапаны бақылау

Бақыланатын көрсеткіштер

- Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны.
- Ашытқылар мен зеңдердің жалпы саны.
- Қажет болғанда спецификалық микроорганизмдердің болмауы.
- Стерильді препараттар үшін стерильдік.
- Қажет болған жағдайда бактериялық эндотоксиндер.

Полимерлі жүйелерге тән мәселелер

- Сулы орта микроорганизмдердің өсуіне қолайлы болуы мүмкін.
- Тұтқыр матрица сынама алуды және талдауды қиындатады.
- Полимер немесе консервант сынаққа кедергі келтіруі мүмкін.
- Бейтараптандыру және сұйылту тиімділігі тексерілуі тиіс.

Микробиологиялық әдістің жарамдылығы матрицаның ықтимал ингибирлеуші әсерін ескере отырып дәлелденеді.

Полимерлі сұйық дәрілік түрлердің тұрақтылығын бағалау

Дәрілік түр	Сақтау кезіндегі ықтимал өзгерістер
Ерітінді	Тұтқырлықтың төмендеуі, pH өзгеруі, лайлану, тұнба.
Суспензия	Седиментация, бөлшектердің іріленуі, қатты тұнба, қайта таралмау.
Эмульсия	Кремдену, флокуляция, коалесценция, фазалардың бөлінуі.

Тұрақтылық зерттеуінде ескерілетін факторлар

Температура • жарық • сақтау уақыты • қаптама материалы • микробиологиялық тұрақтылық • БФИ мөлшерінің өзгеруі

Бастапқы сәйкестік жеткіліксіз: препарат сапасының бүкіл жарамдылық мерзімі бойы сақталуы дәлелденуі тиіс.

Сапа көрсеткіштерінің салыстырмалы сипаттамасы

Сапа көрсеткіші	Ерітінді	Суспензия	Эмульсия
Сыртқы түрі	✓	✓	✓
pH	✓	✓	✓
Тұтқырлық	✓	✓	✓
БФИ мөлшері	✓	✓	✓
Қатты бөлшектер өлшемі	–	✓	–
Седиментация	–	✓	–
Қайта диспергирлену	–	✓	–
Эмульсия түрі	–	–	✓
Тамшылар өлшемі	–	–	✓
Фазалық тұрақтылық	–	–	✓
Микробиологиялық сапа	✓	✓	✓

Кесте жалпы бағдар береді. Нақты спецификация препараттың құрамы, қолдану жолы және тіркеу құжаттамасы бойынша белгіленеді.

Технологиялық ақауларды талдау: өндірістік кейстер

1-жағдай. Полимерлі ерітінді

Тұтқырлық бастапқы сериямен салыстырғанда 40%-ға төмендеді, pH өзгермеген.

Талдау бағыты: Полимер маркасы, молекулалық масса, гидратация, температуралық және механикалық әсерді тексеру.

2-жағдай. Суспензия

Сақтау кезінде қатты тұнба пайда болды; шайқағанда толық таралмайды.

Талдау бағыты: Бөлшек өлшемі, флокуляция/дефлокуляция, полимер концентрациясы және дисперсия технологиясын бағалау.

3-жағдай. Эмульсия

Тамшылардың орташа өлшемі ұлғайып, кейін фазалар бөлінді.

Талдау бағыты: Флокуляция мен коалесценцияны ажырату; эмульгатор, полимер, гомогенизация және сақтау әсерін тексеру.

Тапсырма: әр жағдай үшін кемінде үш ықтимал себеп және екі растаушы сынақ ұсыныңыз.

Дәрісті бекіту сұрақтары

- Полимер концентрациясының артуы суспензияның седиментациялық тұрақтылығына қалай әсер етеді?
- Неліктен полимерлі ерітінділердің тұтқырлығын бір ғана ығысу жылдамдығында өлшеу жеткіліксіз болуы мүмкін?
- Седиментация көлемі жоғары суспензияның сапасы төмен болуы мүмкін бе? Неліктен?
- Тамшылар өлшемі өзгермесе де, эмульсияның фазалық тұрақтылығы нашарлауы мүмкін бе?
- Полимер молекулалық массасының төмендеуі дайын препарат сапасына қалай әсер етеді?
- Неліктен микробиологиялық талдау алдында полимерлі матрицаның әсерін тексеру қажет?

Жауаптарда себеп–салдар байланысын көрсетіп, сапа көрсеткіштері мен технологиялық параметрлерді байланыстырыңыз.

Қорытынды

Полимерлі сұйық дәрілік препараттардың сапасы бір ғана көрсеткішпен анықталмайды.

Ерітінді

Мөлдірлік

pH

Реология

БФИ мөлшері

Суспензия

Бөлшектер өлшемі

Седиментация

Қайта диспергирлену

Доза біркелкілігі

Эмульсия

Эмульсия түрі

Тамшылар өлшемі

Фазалық тұрақтылық

Реология

Сапаны бағалау полимердің физика-химиялық қасиеттерін, жүйенің тұрақтылығын, реологиялық мінез-құлқын және микробиологиялық қауіпсіздігін кешенді зерттеуге негізделеді.

Пайдаланылған әдебиеттер және нормативтік негіз

- ICH Q6A. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
- European Pharmacopoeia. General chapters: pharmaceutical preparations, viscosity, particle-size analysis and microbiological quality.
- United States Pharmacopeia (USP–NF). General Chapters on pharmaceutical dosage forms and quality control.
- Aulton M.E., Taylor K.M.G. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.
- Florence A.T., Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy.
- ICH Q1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products.