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

Мақсаты: келесі танымдық оқыту нәтижелерін қалыптастырады:

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылауда қолданылатын негізгі физика-химиялық әдістерді білу.
2. Әртүрлі аналитикалық әдістердің мүмкіндіктері мен шектеулерін түсіндіру.
3. Аналитикалық зерттеу нәтижелерін интерпретациялау дағдыларын қалыптастыру.
4. Әдістерді дәрілік түрдің ерекшелігіне сәйкес таңдауды үйрену.

Дәрістің мазмұны

Полимерлі фармацевтикалық препараттарды талдаудың физика-химиялық әдістері. Сапалық және сандық талдау әдістері.

Ультракүлгін және көрінетін аймақтағы спектрофотометрияның теориялық негіздері және қолданылуы. Полимерлі жүйелердегі дәрілік заттардың мөлшерін анықтау. Реометриялық әдістер және тұтқырлықты бағалау. Полимер ерітінділері мен гельдерінің реологиялық қасиеттерін зерттеу.

Термиялық талдау әдістері: термогравиметриялық талдау (ТГА), дифференциалды сканерлеуші калориметрия (ДСК). Полимерлердің термиялық тұрақтылығын бағалау.

Динамикалық жарық шашырауы (DLS) және ζ-потенциалды анықтау әдістері. Нанобөлшектер мен дисперстік жүйелердің сипаттамалары.

Физика-химиялық әдістердің сапаны бақылаудағы орны және нәтижелерді интерпретациялау ерекшеліктері.

1. Физика-химиялық талдау әдістерінің маңызы

Физика-химиялық талдау әдістері полимерлер негізіндегі дәрілік препараттардың құрамын, құрылымын, физикалық қасиеттерін және тұрақтылығын зерттеу үшін қолданылады. Олар дәрілік заттың мөлшерін анықтауға, полимердің қасиеттерін бағалауға және дайын өнімнің сапасын бақылауға мүмкіндік береді.

Талдау әдістері екі негізгі топқа бөлінеді:

- Сапалық талдау – препарат құрамындағы заттарды анықтау, олардың химиялық табиғаты мен функционалдық топтарын сипаттау.
- Сандық талдау – дәрілік заттың концентрациясын, компоненттердің мөлшерін және басқа сандық көрсеткіштерді анықтау.

Полимерлі фармацевтикалық жүйелерді зерттеуде спектрофотометрия, реометрия, термиялық талдау, динамикалық жарық шашырауы және ζ-потенциалды өлшеу әдістері кеңінен қолданылады.

2. Ультракүлгін және көрінетін аймақтағы спектрофотометрия

Ультракүлгін-көрінетін спектрофотометрия (UV–Vis) – заттың ультракүлгін немесе көрінетін сәулені жұтуына негізделген физика-химиялық талдау әдісі.

Молекулалар жарық энергиясын жұтқанда электрондар жоғары энергетикалық деңгейге ауысады. Әр заттың жарықты жұту ерекшелігі оның молекулалық құрылымына және химиялық ортасына байланысты.

Әдістің теориялық негізі – Бугер–Ламберт–Бер заңы:

$$A = \varepsilon lc$$

Мұнда:

- A – оптикалық тығыздық;
- ε– молярлық жұту коэффициенті;
- l – оптикалық жол ұзындығы;
- c– ерітінді концентрациясы.

Заңның орындалуы белгілі бір өлшеу шарттарына және ерітіндінің қасиеттеріне байланысты.

Полимерлі фармацевтикалық жүйелердегі қолданылуы:

- дәрілік заттың концентрациясын анықтау;
- полимерлік матрицадан босап шыққан дәрілік зат мөлшерін өлшеу;
- препараттың сақтау кезіндегі өзгерістерін бақылау;
- полимер мен дәрілік зат арасындағы әрекеттесуді зерттеу.

Талдау кезінде полимердің өзі жарықты жұтуы немесе жарық шашыратуы мүмкін. Сондықтан бос үлгі, калибрлеу графигі және әдістің селективтілігі ескерілуі керек.

3. Реометриялық әдістер және тұтқырлықты бағалау

Реометрия – материалдардың ағыс және деформация қасиеттерін зерттейтін әдістер жиынтығы. Полимер ерітінділері мен гельдерінің реологиялық қасиеттері олардың технологиялық өңделуіне, жағылуына және дәрілік заттың босап шығуына әсер етеді.

Тұтқырлық – сұйықтықтың ағысқа қарсыласуын сипаттайтын шама. Ньютондық сұйықтықтарда тұтқырлық берілген температура мен қысым жағдайында ығысу жылдамдығына тәуелсіз болады. Ал полимер ерітінділері мен гельдерінің көпшілігінде тұтқырлық ығысу жылдамдығына байланысты өзгеруі мүмкін.

Реологиялық зерттеулерде:

- тұтқырлық;
- ығысу кернеуі;
- ығысу жылдамдығы;
- серпімділік және тұтқырлық сипаттамалары;
- тиксотропиялық мінез-құлық бағаланады.

Ротациялық вискозиметр белгілі жағдайдағы тұтқырлықты өлшейді, ал реометр материалдың ағыс және деформация сипаттамаларын кеңірек диапазонда зерттеуге мүмкіндік береді.

Мысалы, карбомер немесе гидроксипропилметилцеллюлоза негізіндегі гельдердің тұтқырлығын зерттеу кезінде температура, pH және ығысу жылдамдығы бақыланады. Бұл нәтижелер өндірістік процесті оңтайландыруға және өнім сапасының қайталанғыштығын бағалауға көмектеседі.

4. Термиялық талдау әдістері

Термиялық талдау материалдың температура әсерінен болатын өзгерістерін зерттейді. Полимерлі препараттар үшін бұл әдістер жылуға төзімділікті, ылғал жоғалуын, фазалық ауысуларды және компоненттердің өзара үйлесімділігін бағалауға мүмкіндік береді.

Термогравиметриялық талдау (ТГА)

Температура немесе уақыт өзгерген кезде үлгі массасының өзгерісін өлшейді. Әдіс ылғалдың және ұшқыш компоненттердің бөлінуін, сондай-ақ полимердің термиялық ыдырауын зерттеу үшін қолданылады.

Дифференциалды сканерлеуші калориметрия (ДСК)

Үлгі мен салыстыру материалы арасындағы жылу ағынының айырмасын температураға байланысты өлшейді. Шынылану температурасы, балқу және кристалдану сияқты жылулық ауысуларды анықтауға мүмкіндік береді.

ТГА нәтижесінде масса мен температура арасындағы тәуелділік алынады, ал ДСК термограммасы жылу ағынының өзгерісін көрсетеді.

Бұл әдістердің көмегімен полимердің термиялық тұрақтылығы, құрамындағы ылғал және кейбір құрылымдық ерекшеліктері бағаланады. Дегенмен, ТГА немесе ДСК нәтижелері препараттың жалпы тұрақтылығын жеке өздері толық сипаттамайды.

5. Динамикалық жарық шашырауы (DLS)

Динамикалық жарық шашырауы (Dynamic Light Scattering, DLS) – сұйық ортадағы бөлшектердің броундық қозғалысына байланысты шашыраған жарық интенсивтілігінің уақыт бойынша ауытқуын талдау арқылы олардың гидродинамикалық өлшемін бағалау әдісі.

DLS көмегімен:

- нанобөлшектердің гидродинамикалық диаметрі;
- бөлшектер өлшемдерінің таралу сипаты;

- дисперсияның агрегаттану белгілері зерттеледі.

Әдіс полимерлі нанобөлшектерді және дәрілік зат тасымалдаушы дисперсияларды сипаттауда қолданылады.

Нәтижелерге температура, еріткіштің тұтқырлығы, бөлшектердің концентрациясы және үлгідегі ірі агрегаттар әсер етуі мүмкін. DLS өлшейтін гидродинамикалық диаметр бөлшектің тек геометриялық өлшеміне тең емес: оған бөлшекпен бірге қозғалатын сұйықтық қабаты да ықпал етеді.

6. ζ-потенциалды анықтау

ζ-потенциал (дзета-потенциал) – сұйық ортадағы бөлшектің электркинетикалық потенциалының сипаттамасы. Ол бөлшек пен сұйықтық шекарасындағы электрлік қасиеттерге байланысты анықталады.

ζ-потенциал көбіне электрофоретикалық қозғалғыштықты өлшеу арқылы бағаланады.

Әдіс келесі мақсаттарда қолданылады:

- дисперстік жүйелердің электростатикалық қасиеттерін бағалау;
- бөлшектердің агрегаттануға бейімділігін зерттеу;
- полимерлік нанобөлшектердің беттік зарядын салыстыру;
- pH немесе тұз концентрациясы өзгергендегі жүйе қасиеттерін бақылау.

ζ-потенциалдың абсолюттік мәні жоғары болғанда, жүйеде электростатикалық тебілу күштірек болуы мүмкін. Алайда тұрақтылықты тек ζ-потенциал бойынша бағалау жеткіліксіз, өйткені полимерлік стерикалық тұрақтандыру және ортаның құрамы да маңызды рөл атқарады.

7. Физика-химиялық әдістерді салыстыру

Әдіс	**Негізгі анықталатын көрсеткіш**	**Қолданылуы**
UV–Vis спектрофотометрия	Оптикалық тығыздық, концентрация	Дәрілік зат мөлшері, босап шығу
Вискозиметрия	Тұтқырлық	Ерітінділер мен гельдердің ағыс қасиеттері
Реометрия	Ығысу кернеуі, тұтқырлық, серпімділік	Гельдер мен полимер ерітінділерінің құрылымы
ТГА	Масса өзгерісі	Ылғал жоғалуы, термиялық ыдырау
ДСК	Жылу ағыны, жылулық ауысулар	Шынылану, балқу, кристалдану

DLS	Гидродинамикалық өлшем	Нанобөлшектер мен дисперсиялар
ζ-потенциал	Электрокинетикалық потенциал	Беттік заряд және дисперсия тұрақтылығы

8. Нәтижелерді интерпретациялау және сапаны бақылау

Физика-химиялық талдау нәтижелері тек өлшенген мәндермен шектелмейді. Оларды дұрыс түсіндіру үшін үлгінің құрамы, дайындау шарттары, өлшеу температурасы және әдістің шектеулері ескеріледі.

Нәтижелерді интерпретациялаудың негізгі қағидалары:

1. Өлшеуді тиісті калибрлеуден өткен аспаппен жүргізу.
2. Әдістің дұрыстығын, қайталанғыштығын және селективтілігін бағалау.
3. Қажет болған жағдайда бақылау үлгілері мен қайталама өлшеулерді пайдалану.
4. Алынған нәтижелерді бекітілген спецификациялармен немесе негізделген салыстыру көрсеткіштерімен салыстыру.
5. Нәтижелердің белгісіздігін және әдістің шектеулерін ескеру.

Мысалы, DLS нәтижесінде бөлшек өлшемінің артуы агрегаттанудың ықтимал белгісі болуы мүмкін, бірақ мұндай қорытындыны басқа зерттеулермен растаған дұрыс. Сол сияқты тұтқырлықтың төмендеуі полимер құрылымының өзгеруін көрсетуі мүмкін, алайда температура мен pH әсерін де ескеру қажет.

Қорытынды

Физика-химиялық талдау әдістері полимерлі фармацевтикалық препараттардың құрамын, құрылымын, реологиялық және термиялық қасиеттерін, сондай-ақ дисперстік жүйелердің тұрақтылығын бағалауға мүмкіндік береді. UV–Vis спектрофотометрия дәрілік зат мөлшерін анықтауға, реометрия полимер ерітінділері мен гельдерінің ағыс қасиеттерін зерттеуге, ТГА мен ДСК термиялық сипаттамаларды бағалауға, ал DLS және ζ-потенциал өлшеулері нанобөлшектер мен дисперсияларды сипаттауға қолданылады. Әдістерді дұрыс таңдау және нәтижелерді негізді интерпретациялау фармацевтикалық өнімнің сапасын бақылаудың маңызды шарты болып табылады.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды талдауда қандай физика-химиялық әдістер қолданылады?
2. УФ-спектрофотометрия қандай мақсатта қолданылады?
3. Реологиялық зерттеулердің маңызы қандай?

4. Тұтқырлық қандай факторларға тәуелді?

5. ТГА әдісі қандай ақпарат береді?

6. ДСК әдісі арқылы қандай көрсеткіштер анықталады?

7. DLS әдісінің жұмыс принципі қандай?

8. ζ-потенциал жүйенің қандай қасиетін сипаттайды?

9. Нанобөлшектердің өлшемін анықтау не үшін қажет?

10. Физика-химиялық әдістердің нәтижелері өнім сапасын бағалауда қалай қолданылады?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. Тумабаева А.М. *Контроль качества полимерных материалов*. – Алматы, 2016.

2. Мырзақожа Д.А. *Қазіргі заманғы зерттеу әдістері*. – Алматы, 2006.

3. Багров Ф.В. *Рефрактометрия и ИК-спектроскопия*. – Чебоксары, 1981.

4. Касьянова А.А., Добрынина Л.Е. *Лабораторный практикум по физике и химии ВМС*. – 1979.

5. Handbook of Pharmaceutical Excipients. – 2009.

6. Aulton's Pharmaceutics. – 2022.

7. USP General Chapters.

8. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).