11-Дәріс. Полимер негізіндегі капсулалардың, үлбірлердің, микрокапсулалардың және модификацияланған босап шығу жүйелерінің сапасын бақылау

Дәрістің мазмұны

Полимерлер негізіндегі заманауи дәрілік жеткізу жүйелерінің жіктелуі. Қатты және жұмсақ капсулалар, дәрілік үлдірлер, микрокапсулалар және бақыланатын босап шығу жүйелерінің құрылымы мен ерекшеліктері. Полимерлердің дәрілік заттарды қорғаудағы және босап шығуын реттеудегі рөлі.

Капсулалардың сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі, орташа массасы, құрам біркелкілігі, ыдырауы және босап шығу дәрежесі. Дәрілік үлдірлердің сапасын бағалау: қалыңдығы, массасы, механикалық беріктігі, ылғалдылығы және ісіну дәрежесі.

Микрокапсулалардың сапа көрсеткіштері: бөлшек өлшемі, өлшем бойынша таралуы, инкапсуляция тиімділігі және дәрілік заттың босап шығуы. Бақыланатын босап шығу жүйелерін бағалау әдістері және босап шығу кинетикасы.

1. Полимерлер негізіндегі дәрілік жеткізу жүйелерінің жіктелуі

Дәрілік жеткізу жүйелері – белсенді фармацевтикалық ингредиентті ағзаға енгізуге, оны сыртқы факторлардан қорғауға және қажетті жерде немесе белгілі бір уақыт аралығында босап шығуын реттеуге арналған технологиялық жүйелер.

Полимерлер негізіндегі дәрілік жеткізу жүйелері дәрілік заттың тұрақтылығын арттыруға, оның босап шығу жылдамдығын реттеуге және препараттың терапиялық тиімділігін жақсартуға мүмкіндік береді.

Негізгі түрлері:

1. Қатты және жұмсақ капсулалар – дәрілік затты қабықша ішінде орналастыруға арналған дәрілік түрлер.
2. Дәрілік үлдірлер – дәрілік зат енгізілген жұқа полимерлік қабаттар.
3. Микрокапсулалар – дәрілік затты полимерлік қабықшамен қоршап немесе полимерлік матрица ішінде орналастыру арқылы алынатын микробөлшектер.
4. Бақыланатын босап шығу жүйелері – дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын, ұзақтығын немесе орнын реттейтін жүйелер.

2. Қатты және жұмсақ капсулалар

Капсулалар дәрілік затты қабықшаға орналастыру арқылы алынады. Қабықша дәрілік затты сыртқы әсерлерден қорғауға және оны қолдануды жеңілдетуге көмектеседі.

Қатты капсулалар әдетте екі бөліктен – корпустан және қақпақтан тұрады. Олардың ішіне ұнтақтар, түйіршіктер немесе басқа қатты дәрілік материалдар салынады.

Жұмсақ капсулалар біртұтас, иілгіш қабықшадан тұрады. Олар көбіне майлы ерітінділерді, сұйық немесе жартылай қатты препараттарды енгізуге арналған.

Капсула қабықшаларын өндіруде желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) және басқа да қолайлы полимерлер пайдаланылады. Қабықша құрамы оның механикалық қасиеттеріне, ылғалға сезімталдығына және ыдырау ерекшеліктеріне әсер етеді.

Капсулалардың негізгі сапа көрсеткіштері:

- сыртқы түрі және қабықшаның бүтіндігі;
- орташа массасы;
- құрам біркелкілігі;
- ыдырау уақыты;
- дәрілік заттың босап шығу дәрежесі.

Орташа масса мен құрам біркелкілігі әртүрлі көрсеткіштер екенін ескеру қажет: капсулалардың массалары ұқсас болғанымен, белсенді заттың мөлшері бірдей болмауы мүмкін.

3. Дәрілік үлдірлер

Дәрілік үлдірлер – дәрілік зат полимерлік матрицаға енгізілген жұқа материалдар. Олар ауыз қуысына, теріге немесе басқа қолдану аймақтарына арналған болуы мүмкін.

Полимерлік үлдірлердің құрамына:

- үлбір түзуші полимер;
- дәрілік зат;
- пластификатор;
- еріткіш немесе технологиялық көмекші компоненттер;
- қажет болған жағдайда тұрақтандырғыштар кіреді.

Үлдір түзуші полимер ретінде ГПМЦ, натрий альгинаты, желатин, поливинил спирті және басқа қолайлы материалдар қолданылуы мүмкін.

Полимер үдбірдің беріктігін, иілгіштігін, ылғал сіңіруін және дәрілік заттың босап шығуын анықтайды.

Дәрілік үлдірлердің сапа көрсеткіштері:

1. Қалыңдығы мен массасының біркелкілігі.
2. Механикалық беріктігі және иілгіштігі.

3. Ылғалдылығы.
4. Ісіну дәрежесі.
5. Дәрілік зат мөлшері мен оның үлбір көлемінде біркелкі таралуы.
6. Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы.

Үлдірдің шамадан тыс ісінуі оның механикалық қасиеттерін әлсіретуі мүмкін, ал полимердің құрамы мен құрылымы дәрілік заттың диффузиясына әсер етеді.

4. Микрокапсулалар

Микрокапсулалар – дәрілік затты қоршаған қабықшасы бар немесе дәрілік зат полимерлік матрицада таралған микромөлшерлі жүйелер.

Құрылымына қарай екі негізгі түрі ажыратылады:

- Қабықшалы микрокапсулалар: дәрілік зат өзек түрінде орналасып, сыртынан полимерлік қабықшамен қоршалады.
- Микросфералар: дәрілік зат полимерлік матрица көлемінде таралады.

Микрокапсулалар дәрілік затты жарықтан, оттектен және басқа қолайсыз факторлардан қорғауға, оның босап шығуын баяулатуға немесе белгілі бір ортада босап шығуына жағдай жасауға мүмкіндік береді.

Микрокапсулаларды алу үшін коацервация, бүркіп кептіру, эмульсиялық әдістер және полимерлерді иондық гельдеу сияқты тәсілдер қолданылады.

Микрокапсулалардың сапа көрсеткіштері:

- бөлшектердің өлшемі және өлшем бойынша таралуы;
- бөлшектердің пішіні мен морфологиясы;
- инкапсуляция тиімділігі;
- дәрілік заттың нақты мөлшері;
- сақтау кезіндегі тұрақтылық;
- дәрілік заттың босап шығу профилі.

Инкапсуляция тиімділігі бастапқы енгізілген дәрілік заттың қандай бөлігі микрокапсулаларда ұсталып қалғанын көрсетеді:

$$EE(\%) = \frac{m_{\text{инкапсуляцияланған}}}{m_{\text{бастапқы}}} \times 100$$

Мұнда $m_{\text{инкапсуляцияланған}}$ – микрокапсулалар ішінде ұсталған дәрілік зат массасы, ал $m_{\text{бастапқы}}$– дайындау кезінде енгізілген дәрілік заттың бастапқы массасы.

5. Бақыланатын босап шығу жүйелері

Бақыланатын босап шығу жүйелері дәрілік заттың препараттан босап шығу жылдамдығын немесе ұзақтығын басқаруға арналған. Мұндай жүйелер дәрілік зат концентрациясының уақыт бойынша өзгеруін реттеуге мүмкіндік береді.

Негізгі механизмдері:

- Диффузия: дәрілік зат полимерлік матрица немесе мембрана арқылы өтеді.
- Полимердің ісінуі: су сіңірілген кезде полимерлік тор кеңейіп, дәрілік заттың қозғалысын жеңілдетеді.
- Полимердің эрозиясы немесе ыдырауы: полимерлік материалдың біртіндеп бұзылуы дәрілік заттың босап шығуына ықпал етеді.
- Осмостық механизм: судың жүйеге енуі ішкі қысымды арттырып, дәрілік заттың босап шығуына әсер етеді.

Полимердің молекулалық массасы, гидрофильділігі, кристалдылығы, торлану дәрежесі және қалыңдығы босап шығу жылдамдығына ықпал етеді.

6. Дәрілік заттың босап шығу кинетикасы

Босап шығу кинетикасы дәрілік заттың белгілі уақыт аралығында қандай мөлшерде босап шыққанын сипаттайды. Зерттеу нәтижесінде босап шыққан дәрілік заттың үлесі уақытқа тәуелді график түрінде көрсетіледі.

Кинетиканы талдауда жиі қолданылатын модельдер:

Модель	**Негізгі сипаттамасы**
Нөлінші ретті модель	Дәрілік зат уақыт бірлігінде тұрақты мөлшерде босап шығады
Бірінші ретті модель	Босап шығу жылдамдығы жүйеде қалған дәрілік зат мөлшеріне тәуелді
Higuchi моделі	Белгілі шарттарда матрицадан диффузия арқылы босап шығуды сипаттайды
Korsmeyer–Peppas моделі	Босап шығу механизмін эмпирикалық түрде талдауға көмектеседі

Нөлінші ретті модель:

$$Q_t = Q_0 + k_0 t$$

Бірінші ретті модельдің интегралдық түрі:

$$\ln\left(\frac{M_0}{M_t}\right) = k_1 t$$

Higuchi моделі:

$$Q_t = k_H \sqrt{t}$$

Мұнда Q_t – уақыт t мезетінде босап шыққан дәрілік зат мөлшері, Q_0 – бастапқы босап шыққан мөлшер, M_0– бастапқы дәрілік зат мөлшері, M_t – жүйеде қалған дәрілік зат мөлшері, ал k_0, k_1 және k_H – тиісті кинетикалық тұрақтылар.Бұл модельдердің қолданылуы жүйенің құрылымына, дәрілік заттың қасиеттеріне және тәжірибелік шарттарға байланысты. Бір модельдің деректерге жақсы сәйкестігі босап шығу механизмін өздігінен толық дәлелдемейді.

7. Бақыланатын босап шығу жүйелерін зерттеу әдістері

Дәрілік заттың босап шығуын бағалау үшін белгіленген температура мен орта жағдайында босап шыққан зат мөлшері уақыт бойынша өлшенеді.

Негізгі әдістер:

1. Еріту сынағы: препараттан дәрілік заттың босап шығуы стандартталған ортада зерттеледі.
2. Диффузиялық сынақтар: дәрілік заттың мембрана немесе модельдік тосқауыл арқылы өтуі бағаланады.
3. Спектрофотометрия: тиісті аналитикалық әдіс болған жағдайда босап шыққан дәрілік зат концентрациясын анықтайды.
4. Хроматография: дәрілік заттың мөлшерін және қажет болған жағдайда ыдырау өнімдерін анықтайды.
5. Морфологиялық талдау: микрокапсулалардың өлшемін, пішінін және құрылымын бағалайды.

Сынақ кезінде температура, ортаның pH мәні, араластыру жылдамдығы, сынама алу уақыты және ортаның көлемі бақылануы керек. Бұл шарттар нәтижелердің қайталанғыштығын қамтамасыз етеді.

8. Сапаны бақылаудың негізгі бағыттары

Капсулалар. Сыртқы түрі, массасы, құрам біркелкілігі, ыдырауы және босап шығуы тексеріледі.

Дәрілік үлдірлер. Қалыңдығы, массасы, механикалық беріктігі, ылғалдылығы, ісінуі және дәрілік заттың таралуы бағаланады.

Микрокапсулалар. Бөлшектердің өлшемі, өлшемдік таралуы, морфологиясы, инкапсуляция тиімділігі және босап шығу профилі анықталады.

Бақыланатын босап шығу жүйелері. Еріту немесе босап шығу сынағы арқылы дәрілік заттың уақыт бойынша бөлінуі зерттеліп, кинетикалық модельдермен талданады.

Қорытынды

Полимерлер негізіндегі дәрілік жеткізу жүйелері дәрілік затты қорғауға, оның тұрақтылығын сақтауға және босап шығуын реттеуге мүмкіндік береді. Қатты және жұмсақ капсулалар, дәрілік үлбірлер, микрокапсулалар мен бақыланатын босап шығу жүйелері құрылымы және қолданылу мақсаты бойынша ерекшеленеді. Олардың сапасы физикалық, механикалық және аналитикалық көрсеткіштер арқылы бағаланады. Босап шығу кинетикасын зерттеу полимердің қасиеттері мен дәрілік заттың босап шығу сипаты арасындағы байланысты түсінуге мүмкіндік береді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Полимерлі дәрілік жеткізу жүйелерінің қандай түрлері бар?
2. Микрокапсулалардың артықшылықтары қандай?
3. Инкапсуляция тиімділігі қалай анықталады?
4. Дәрілік үлбірлердің сапа көрсеткіштері қандай?
5. Капсулалардың сапасы қандай сынақтармен бағаланады?
6. Модификацияланған босап шығу дегеніміз не?
7. Босап шығу кинетикасына қандай факторлар әсер етеді?
8. Микрокапсулалардың өлшемі не үшін бақыланады?
9. Дәрілік үлбірлердің механикалық қасиеттерінің маңызы қандай?
10. Бақыланатын босап шығу жүйелерінің артықшылықтары қандай?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. Сливкин А.И. және т.б. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Aulton M.E., Taylor K. Aulton's Pharmaceutics. – Elsevier, 2022.
3. Thakur V.K., Thakur M.K. Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies. – Wiley, 2015.
4. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. – 2009.
5. USP General Chapters.
6. European Pharmacopoeia.