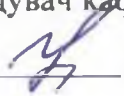


*ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №10. «Молекулярна маса, розчинність, кислотність, лужність, агрегатний стан та поліморфізм як фізико-хімічні фактори, що впливають на біодоступність ліків.»*

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**


Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №10 Тема: **«Молекулярна маса, розчинність, кислотність, лужність, агрегатний стан та поліморфізм як фізико-хімічні фактори, що впливають на біодоступність ліків»**

Практичне заняття розробив:

к.фарм.н., доцент

 (Фізор Н.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

**Мета заняття:** Набути практичних навичок прогнозування впливу фізико-хімічних факторів на фармакокінетичні характеристики, динаміку біодоступності, терапевтичну дію лікарських засобів та стабільність лікарських препаратів в процесі зберігання. Опанувати методи визначення основних фізико-хімічних властивостей, які впливають на біодоступність лікарських засобів. Вміти проаналізувати можливий вплив речовини на організм з урахуванням певних кількісних характеристик.

**Основні поняття:** Молекулярна маса, розчинність лікарських засобів.

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час: 2,0**

### План

**I. Організаційний момент.**

**II. Контроль опорних знань**

**2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):**

**Вимоги до теоретичних знань:**

Молекулярна маса та розчинність лікарських засобів – важливі фізико-хімічні фактори, що впливають на всмоктування, розподіл та екскрецію лікарської речовини. Від розчинності залежить ступінь всмоктування та обрання відповідного шляху введення лікарського препарату.

Виділяють чотири групи лікарських речовин за розчинністю і всмоктуваністю:

1. Лікарські речовини, що добре розчиняються і добре всмоктуються.

Для таких речовин не потрібно визначати тест «розчинення», тому що діюча речовина протягом кількох хвилин переходить в розчин.

2. Лікарські речовини, що добре розчиняються, але погано всмоктуються.

3. Лікарські речовини, що погано розчиняються, але добре всмоктуються.

Для попередження нерозчинності речовин в рідких лікарських формах можна використати просту хімічну модифікацію: Прикладом впливу простої хімічної модифікації може бути використання активних речовин у вигляді кислот, лугів, солей, етерів тощо, у структурі яких не змінюється відповідальна за фармакологічну дію частина молекули.

Для покращення розчинності використовують:

а) заміну нерозчинної лікарської речовини її фармакологічним аналогом (кодеїну - кодеїну фосфатом, теofilіну - еуфіліном, барбіталу - бірбіталом-натрію, еритроміцину його ефіром – пропіонатом еритроміцину, натрієвої солі бензилпеніциліну - калієвою сіллю, аскорбінової кислоти аскорбінатом натрію);

б) додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексоутворення (наприклад, калію йодиду для розчинення кристалічного йоду у водних і спиртових розчинах);

в) додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН (натрію гідрокарбонату, кислоти борної, буферних розчинів). Отже, вивчення простої

хімічної модифікації активної речовини дозволяє підвищити ефективність фармакотерапії шляхом покращення біодоступності.

4. Лікарські речовини, що погано розчиняються та погано всмоктуються. Для цієї групи препаратів переважно використовувати парентеральні способи введення.

Серед фізико-хімічних характеристик лікарських речовин, що впливають на всмоктування та екскрецію, велике значення має відносна молекулярна маса. Наприклад, за даними Нігом та співавторів із сечею виділяються тільки речовини, що мають молекулярну масу меншу за 300. У випадках коли молекулярна маса речовини більше 300, пропорційна частина лікарського препарату виділяється з жовчю.

Одним з показників здатності речовини проникати крізь гемато-енцефалічний бар'єр крім молекулярної маси є полярність поверхні молекул.

Істотний вплив на шляхи біотрансформації лікарського засобу може мати проста хімічна модифікація. Нова функціональна група, введена в молекулу речовини, у результаті хімічних реакцій, що протікають в організмі, може змінити його розчинність та, в свою чергу, характер і силу терапевтичної дії як убік підвищення його фармакологічної активності (проліки), так і убік його зниження. При цьому змінюється ефект першого проходження через печінку, що є основним органом метаболізму більшості лікарських препаратів. У результаті метаболізму речовина може стати електрофільною по хімічній природі і взаємодіяти з біологічними макромолекулами, викликаючи токсичні явища, мутагенез, канцерогенез і т.п. Прикладом простої хімічної модифікації може бути переведення в солі. Наприклад, алкалоїд хінін-основа може бути переведений в солі: сульфат, хлорид, бромід. Їх розчинність різна і становить 1:800, 1:34, 1:16 відповідно, що, в свою чергу, визначає неоднакову біодоступність та вираженість протималярійної дії.

Фармацевтична промисловість випускає наступні лікарські форми хініну гідрохлориду: таблетки по 250 і 500 мг і 50% розчин в ампулах по 1 мл. Хініну гідробромід, розчинність якого в два рази вище, ніж у хініну гідрохлориду, через можливість побічної дії - явища «бромізму» практично не використовують.

Істотний вплив на екскрецію має рН лікарських препаратів. Препарати, що мають кислотні властивості, швидко виводяться при лужній реакції сечі. І навпаки, слабкі основи - при кислому середовищі сечі. Наприклад, елімінація морфіну гідрохлориду, кодеїну фосфату, хініну сульфату, новокаїну збільшується при кислій реакції сечі, а в лужному середовищі швидше виводяться похідні барбітурової кислоти, саліцилатів і сульфаніламідні препарати.

#### **Дидактичні одиниці:**

- Молекулярна маса лікарських засобів
- розчинність лікарських засобів

## **2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:**

*Відповісти на питання:*

1. Опис зовнішнього вигляду лікарської речовини та оцінка її розчинності як загальні орієнтовні характеристики біодоступності досліджуваної речовини.
2. Вплив розчинності лікарської речовини на вибір відповідного шляху її введення.
3. Ключові підходи для визначення розчинності молекули в воді або в жирах.
4. Визначення поняття «розчинність» згідно ДФУ.
5. Вплив кислотно-основних властивостей лікарського засобу на всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Поясніть на конкретних прикладах.
6. Вплив рН середовища на фармакологічну дію лікарських засобів. Хімічна несумісність і кислотно-основні властивості. Наведіть конкретні приклади.
7. Шляхи «хімічної модифікації молекули» (введення функціональних груп) з метою підвищення розчинності і тим самим біодоступності.
8. Суть явища поліморфізму. Його використання в створенні нових лікарських препаратів з метою збільшення їх біодоступності.
9. Вплив фізико-хімічних факторів на стабільність лікарських препаратів в процесі зберігання.

*Вирішити тести:*

- 1 Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Двохфазні грубо дисперсні системи з розміром частинок від 100 до 1000 нм і більше».
  - A. гетерогенні системи
  - B. гомогенні системи
  - C. бінарні системи
  - D. бікомпонентні системи
  - E. не має правильної відповіді
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Константа швидкості процесу, під час якого ефективна речовина усувається з тіла екскрецією або біотрансформативними процесами».
  - A. біотрансформація
  - B. константа елімінації
  - C. константа всмоктування
  - D. еквівалентність
  - E. не має правильної відповіді
3. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Однофазні іонно- або молекулярно- дисперсні системи. Істинні розчини».
  - A. гетерогенні системи
  - B. гомогенні системи
  - C. бінарні системи
  - D. бікомпонентні системи
  - E. не має правильної відповіді

4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Процес переходу лікарської речовини з місця прийому до кровообігу».
- A. біодоступність
  - B. еквівалентність
  - C. системна доступність
  - D. біотрансформація
  - E. резорбція
5. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Це властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями».
- A. оптична активність
  - B. поліморфізм
  - C. ступінь чистоти
  - D. кристалічність
  - E. аморфність
6. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Це процес мимовільного переходу в стійкий розчин за допомогою ПАР нерозчинних або важкорозчинних у даному розчиннику».
- A. гідротопія
  - B. солюбілізація
  - C. перекристалізація
  - D. гідратація
  - E. гідроліз
7. До якої групи речовин відноситься миш'яковистий ангідрид?
- A. Речовини, які важкоподрібнюються
  - B. Пахучі
  - C. Індиферентні
  - D. Барвні
  - E. Речовини, які легко розпилюються
8. На заводі була отримана партія ін'єкційного розчину апоморфіну зеленого забарвлення. Які процеси зумовили зміну забарвлення.
- A. в наслідок окисно-відновних процесів що відбулися при зміні рН
  - B. в наслідок керамелізації апоморфіну
  - C. в наслідок окисно-відновних процесів і керамелізації апоморфіну
  - D. в наслідок поліморфізму
  - E. в наслідок простої хімічної модифікації
9. На скільки часу залишають агаровий гель для набухання?
- A. 10 хв.
  - B. 20 хв
  - C. 30 хв
  - D. 40 хв

Е. 60 хв

10. При виготовленні мазі стрептоциду 10% фармацевт змішав без попереднього подрібнення лікарська речовина з мазевою основою, що призвело до зменшення швидкості вивільнення стрептоциду. Для поліпшення якості мазі необхідно диспергувати стрептоцид, попередньо подрібнивши:

- А. з етанолом або діетиловим ефіром;
- В. половинним від маси лікарської речовини кількістю вазелінового масла;
- С. з половиною чи частиною підплавлення вазеліну;
- Д. з усім вазеліном;
- Е. з дихлоретаном.
- Е. Калію йодид

### **III. Формування професійних вмінь, навичок:**

#### **3.1. зміст завдань:**

Виконайте індивідуальне завдання, поставлене викладачем:

Завдання 1: 1. Наведіть приклади врахування і раціонального використання явищ поліморфізму лікарських речовин в фармацевтичній і медичній практиці.

Завдання 2. Поясніть на прикладі 5-аміносаліцилової кислоти та її натрієвої солі всмоктуваність в шлунково-кишковому тракті кислот та їх солей.

#### **3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань**

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.

#### **3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

#### **3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. При виготовленні очних крапель з коларголом провізор-технолог використав натрію хлорид для створення ізотонічної концентрації розчину. Оцініть дії технолога.

- А. Для ізотонування потрібно використати натрію сульфат
- В. Для ізотонування потрібно використати кислоту борну
- С. Для ізотонування потрібно використати розчин глюкози
- Д. Для ізотонування потрібно використати натрію нітрат
- Е. Очні краплі з коларголом не ізотонують

2. При виготовленні супозиторіїв методом виливання можливе розшарування маси. Що необхідно зробити, щоб запобігти цьому:

- А. уникати високої температури
- В. зменшити вміст ЛР
- С. охолодити перед виливанням
- Д. збільшити температуру сплавляння основи і ЛР
- Е. додати пластифікатори

3. Фармацевт приготував мазь проти набряків. Вкажіть, яка з перерахованих мазевих основ володіє осмотичною активністю?
  - A. Поліетиленоксидна
  - B. Вазелін
  - C. Есилон-аеросильна
  - D. Гідрогенізовані жири
  - E. Желатин-гліцеринова
4. Фармацевт приготував мазь-розчин на ліпофільній основі. Вкажіть речовину, створюючи мазь даного типу?
  - A. Ментол
  - B. Новокаїн
  - C. Дерматол
  - D. Крохмаль
  - E. Сірка
5. Фармацевт приготував мазь. Вкажіть основу, яка вбирає шкірні виділення і очищує рани?
  - A. Поліетиленоксидна
  - B. Желатин-гліцеринова
  - C. Вазелін
  - D. Спермацет
  - E. Гідрогенізовані жири
6. Фармацевт приготував порошки з барвною речовиною. Який оптимальний варіант технології порошоків він вибрав?
  - A. Додав в останню чергу
  - B. Помістив між шарами незабарвленої речовини
  - C. Додав у першу чергу
  - D. Подрібнив з спиртом і змішав з іншими інгредієнтами
  - E. Змішав зі спирто-водно-гліцериновою сумішшю
7. Фармацевт приготував порошки з цією речовиною в окремій ступці, на окремому робочому місці, використовуючи метод „трюхшаровості”. Вкажіть речовину для якої характерна така технологія:
  - A. Сірка
  - B. Рибофлавін
  - C. Протаргол
  - D. Глюкоза
  - E. Міді сульфат
8. Фармацевт приготував суспензійну мазь на ліпофільній основі. Вкажіть речовини, які утворюють мазь даного типу?
  - A. Ксероформ
  - B. Протаргол
  - C. Ментол
  - D. Танін

*ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №10. «Молекулярна маса, розчинність, кислотність, лужність, агрегатний стан та поліморфізм як фізико-хімічні фактори, що впливають на біодоступність ліків.»*

Е. Рослинні екстракти

9. Фармацевт приготував суспензійну мазь. Вкажіть речовини, створюючи мазь даного типу?

А. Вісмуту нітрат основної

В. Протаргол

С. Віск

Д. Іхтіол

#### **IV. Підведення підсумків**

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармація. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

##### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишнеvsька Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.



*ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №11. «Вплив на біодоступність та терапевтичну активність просторової ізомерії та оптичних властивостей лікарських речовин.»*

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

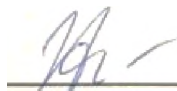
**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Практичне заняття №11 Тема: **«Вплив на біодоступність та терапевтичну активність просторової ізомерії та оптичних властивостей лікарських речовин»**

Практичне заняття розробив:  
к.фарм.н., доцент

 (Фізор Н.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри  
«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

**Мета заняття:** Засвоїти вплив просторового розташування молекули на фізико-хімічні, фармакологічні властивості та біодоступність лікарських засобів; вивчити фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості окремих ізомерів відомих лікарських препаратів.

**Основні поняття:** Конформаційна ізомерія, оптична ізомерія, енантіомери.

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час: 2,0**

## План

### I. Організаційний момент.

### II. Контроль опорних знань

#### 2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):

##### Вимоги до теоретичних знань:

Зміна просторового розташування одних і тих же груп в молекулі біологічно активних речовин може мати настільки ж значні наслідки, як і зміни хімічної природи цих груп. Просторова ізомерія буває геометрична (цис-транс-ізомерія) і оптична. Цис-конфігурація тріполідину неактивна, на відміну від транс-конфігурації, яка володіє антигістамінною, антихолінергічною дією, є препаратом від застуди та нежитю.

Просторові геометричні ізомери діляться на два види: конформаційні і конфігураційні. *Конформаційна ізомерія* зумовлена обертанням атомів або атомних груп навколо однієї або декількох простих  $\sigma$ -зв'язків. У результаті обертання навколо C-C-зв'язків молекули можуть мати різні просторові форми, які називають конформаціями.

*Конфігураційні ізомери* це стереоізомери, молекули яких мають різне розташування атомів в просторі без урахування конформацій.

*Оптична ізомерія* (дзеркальна ізомерія, енантіомерія) спостерігається у речовин, які проявляють оптичну активність, тобто здатних обертати плоскополяризований світловий промінь. Ці речовини мають один асиметричний атом вуглецю і називаються енантіомерами. Існують D, L- (носять відносний характер) і R, S-класифікація оптичних ізомерів.

*Енантіомери* (оптичні ізомери, дзеркальні ізомери, антиподи) - це стереоізомери, молекули яких відносяться між собою як предмет і несумісне з ним дзеркальне відображення. Всі хімічні і фізичні властивості енантіомерів однакові, крім двох: обертання площини поляризованого світла і біологічна активність.

Умови енантіомерії: 1) атом Карбону знаходиться в стані  $sp^3$ -гібридизації; 2) відсутність будь-якої симетрії; 3) наявність асиметричного (хірального) атома Карбону, тобто атома, що має чотири різних замісника.

Наприклад, існують 2 енантіомера ібупрофену - R (-) і S (+). Неактивний енантіомер R (-) перетворюється *in vivo* в активний ізомер S (+). Поліпшена

шлунково-кишкова переносимість ібупрофену обумовлена конкуренцією неактивного ізомеру R (-) з ізомером S (+) за місце зв'язування на ЦОГ-1, у результаті чого зменшується інгібуючий ефект останньої на синтез простагландинів. Отже, присутність варіантних біологічних активних речовин, заснованих на їх різноманітних енантіометричних характеристиках у субстанції може привести до: небажаних побічних ефектів, токсичності, яку чинить один з ізомерів, прояву значної різниці в абсорбції, прояву значних варіацій в утвореннях сульфатно-протеїнових зв'язків, різного ступеню метаболізму, трансформації в токсичну субстанцію (погіршення метаболізму), вплив на метаболізм інших ліків, які приймаються одночасно.

Оптичні властивості лікарських препаратів суттєво впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку. Наприклад, (S) – (+) натрію напроксен проявляє жарознижуючу, анальгетичну та протизапальну активність. На відміну від нього R – (-) натрію напроксен

є не активним.

Левофанол проявляє анальгетичну дію, в той час як декстофан його правообертаючий ізомер проявляє протикашльову дію.

Правообертаючий ізомер хініну сульфату, на відміну від лівообертаючого аналога володіє антиаритмічною активністю. Випускають його у вигляді таблеток пролонгованої дії - хінідину сульфату, який в організмі рівномірно вивільнює лікарську речовину за 8-10 годин. Правообертаючий ізомер – пахікарпину гідрохлориду стимулює родову діяльність. Його лівообертаючий ізомер – спартеїн – зменшує частоту серцевих скорочень при синусовій тахікардії (антиаритмічна дія).

Серед енантіомерів можуть бути симетричні молекули, що не володіють оптичною активністю, вони називаються мезоізомерами.

Викладені відомості показують, що зміна просторового розташування одних і тих же груп в молекулі біологічно активних речовин може мати настільки ж значні наслідки, як і зміни хімічної природи цих груп. Однією з причин різної фізіологічної активності стереоізомерів лікарських препаратів є відмінності в їх проникненні в організм. Ці відмінності можуть бути пов'язані як з особливостями будови і властивостями біологічних мембран, які самі побудовані з оптично активного, асиметричного матеріалу, так і з наявністю в мембранах спеціальних систем, які здійснюють перенесення метаболітів через мембрани. Відомі стереоспецифічні транспортні мембранні системи, при дії яких концентрація L-амінокислот усередині клітин підвищується приблизно в 500 разів у порівнянні з навколишнім середовищем. D-амінокислоти цими системами не транспортуються.

При наявності в молекулі більше 2-х асиметричних атомів Карбону існують стереоізомери, які є дзеркальними (оптичними) антиподами. Їх називають діастереомерами.

В останнє десятиліття почав розвиватися новий напрямок фармакокінетики - стереофармакокінетика. За даними літератури, використання в медичній практиці хіральних препаратів, що мають у структурі один або більше оптично активних центрів (суміш енантіомерів), істотно впливає на фармакологічну активність та біодоступність. Стереοізомерія властива молекулам живих організмів. Причому біополімери є, як правило, хіральними чистими речовинами, тобто містять енантіомери одного виду. Так, до складу природних білків входять переважно лівообертаючі амінокислоти (L-форма), а складні вуглеводи і нуклеотиди (мономери ДНК і РНК) включають правообертаючі цукри (D-ізомери). Саме хіральність лежить в основі клітинного синтезу, високоспецифічних ферментативних і імунних реакцій, тобто всіх найважливіших процесів в живому організмі. Прикладом може служити реакція взаємодії між клітинним рецептором і лігандом, речовиною, що здатна зв'язуватися з відповідним рецептором. Кожен рецептор має характерну просторову структуру, включаючи ділянку, що взаємодіє з лігандом. Ці структури повинні повністю відповідати один одному - за принципом «ключ-замок». Якщо розглядати такий механізм взаємодії стосовно до лікарських препаратів, то фармакологічна активність ліків буде прямо залежати від ступеня відповідності його просторової структури до рецептора. Тобто, фармакологічні характеристики препарату багато в чому визначаються стереоспецифічністю його дії. Звідси випливає інший важливий висновок: оскільки природі властива стереоспецифічність, то для забезпечення оптимальної фармакологічної дії «ідеальні» лікарські препарати повинні бути хіральними чистими. За типом симетрії всі стереοізомери діляться на енантіомери і діастереοмери.

Оптичні ізомери, які не є дзеркальними ізомерами, що відрізняються конфігурацією декількох, але не всіх асиметричних атомів вуглецю і які володіють різними фізичними і хімічними властивостями, називаються  $\sigma$ -діастереοізомерами.

$\pi$ -Діастереοмери (геометричні ізомери) – це стереοмери, що мають в молекулі  $\pi$ -зв'язок.

Всі діастереοізомери є стереοізомерними сполуками, які не є енантіοмерами. Іншими словами, термінологія «діастереοізомер» включає сполуки, що містять як супряжені системи, так і подвійні зв'язки одночасно. Для проведення контрасту в порівнянні з «енантіοмерами», діастереοізомери безумовно проявляють різні фізичні і хімічні характеристики, тобто мають різну розчинність, температуру плавлення, температуру кипіння.

Грунтуючись на фізико-хімічних властивостях, можна ефективно провести розподіл діастереοізомерів за допомогою використання затверджених технологій стандартного хімічного розподілу кристалізації та колонкової хроматографії. Необхідно відзначити, що «енантіοмери» неможливо розділити жодним з вище наведених методів, поки вони не будуть конвертовані до діастереοізомерів.

L-Карнітин відноситься до основних незамінних кислот, оскільки виконує головну роль в транспорті жирних кислот в мітохондрії. У клінічній практиці L-карнітин з успіхом застосовується в комплексній терапії широкого спектра захворювань, таких як анорексія, синдром хронічної втоми, серцево-судинна патологія, гіпоглікемія, чоловіче безпліддя, захворювання нирок і дефіциті карнітину при гемодіалізі. D-Карнітин біологічно неактивний і викликає цілий ряд побічних ефектів, що проявляються взаємодією D-форми з природною L-формою карнітину.

Результати експериментальних і клінічних досліджень з оцінки ефективності L-, D- і DL-карнітину вказують на перевагу L-форми карнітину в порівнянні з його оптичним ізомером або рацематом.

Традиційно сучасні технології виробництва ліків забезпечують отримання рацемічних сумішей. Рацемічною називають суміш з рівних кількостей двох енантіомерів, право- та левообертаючих. Разом з тим, в даний час накопичено достатньо інформації про різний вплив на організм R- і S-енантіомерів лікарських речовин. Як правило, основна фармакологічна активність рацемічних препаратів пов'язана з дією одного з енантіомерів. Другий - менш активний, або проявляє інші фармакологічні властивості. Яскравий приклад впливу просторової конфігурації препарату на фізіологічну активність - морфін. Речовина, що міститься в природній рослинній сировині, є лівообертаюча. Введення цього препарату тваринам і людині викликає виражену і тривалу аналгезію. Правообертаючій ізомер морфіну знеболюючим ефектом не володіє. Аналогічна ситуація пов'язана з дією інсуліну - фізіологічну активність проявляє тільки лівообертаюча форма. Відомі приклади використання в терапевтичній практиці рацемічних препаратів (Талідомід), коли один з стереоізомерів володів сильним токсичним ефектом, що призводило до трагічних випадків. Знання механізму впливу стеричних особливостей на фізіологічну активність молекули дозволяє за допомогою стереоспецифічних методів синтезу створювати лікарські препарати, що володіють найбільшою ефективністю або найменшою токсичністю. Тому на стадії розробки лікарських засобів необхідний порівняльний аналіз терапевтичної активності, токсичності, метаболізму, фармакодинаміки і фармакокінетики індивідуальних стереоізомерів.

#### **Дидактичні одиниці:**

- Конформаційна ізомерія,
- оптична ізомерія,
- енантіомери.

#### **2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:**

*Відповіді на питання:*

1. Види ізомерії.
2. Визначення оптичної ізомерії. Оптичні ізомери.
3. Вплив оптичних ізомерів на біодоступність та фармакологічну активність.

4. Структурна ізомерія. Наведіть приклади.
5. Просторова ізомерія. Конформаційні та конфігураційні ізомери.
6. Стереохімія. Її роль в розробці нових біологічно активних речовин.

*Вирішити тест:*

1. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Загальна константа, що визначає швидкість проникнення лікарської речовини з місця введення через біологічну мембрану в організм”.
  - A. біотрансформація
  - B. константа елімінації
  - C. константа всмоктування
  - D. еквівалентність
  - E. ресорбція
2. Фармацевту необхідно приготувати мазь до складу якої входить срібла нітрат (до 5 %) на емульсійній основі. Як вводять цю речовину в дерматологічну мазь:
  - A. Розчиненням в невеликій кількості води
  - B. У вигляді тонкого порошку по типу суспензії
  - C. Розчиненням в підтопленій основі
  - D. Розчиненням в підходящій до основи рідині
  - E. Сплавленням з основою
3. Фармацевту необхідно приготувати мазь до складу якої входять речовини, які не розчинні ні в основі, ні у воді у кількості понад 5%. Яким чином потрібно ввести їх до основи?
  - A. розтерти з частиною розтопленої основи
  - B. розтерти з усією нерозтопленою основою
  - C. розтерти з частиною нерозтопленої основи
  - D. розтерти з спорідненою до основи рідиною
  - E. розтерти зі спирто-водно-гліцериновою сумішшю
4. Який із наведених напрямків не використовується при науковому дослідженні біофармації?
  - A. пошук основних модуляторів біодоступності
  - B. вивчення біоеквівалентності лікарських засобів
  - C. проведення доклінічних досліджень
  - D. вивчення впливу фармацевтичних і інших перемінних факторів
  - E. визначення біологічного синергізму
5. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Це такий фактор, коли одна і таж сама речовина може бути використана в якості лікарського засобу в різних хімічних сполуках (сіль, основа, кислота, ефір та ін.), у яких повністю зберігається частина молекули лікарського засобу, що відповідає за фармакологічний ефект».
  - A. поліморфізм
  - B. проста хімічна модифікація
  - C. ступінь іонізації речовини

- D. солубілізація  
E. гідротопія
6. До якої групи речовин відноситься камфора?  
A. Наркотичні  
B. Сильнодіючі  
C. Барвні  
D. Речовини, які легко розпилюються  
E. Речовини, які важкоподрібнюються
7. Хворій Ю., звичайно водили атропін, але з приводу його відсутності ввели гіосциамін, який містить тільки активний L- ізомер. Ефект розвинувся скоріше. Що вплинуло на прискорення ефекту?  
A. Різниця в елімінації  
B. Різниця в біотрансформації  
C. Різниця дії стереоізомерів.  
D. Різниця в біодоступності  
E. Різниця всмоктування
8. Який із перерахованих термінів не відноситься до кристалічних систем (сингоній)?  
A. моноклінна  
B. диклінна  
C. тригональна  
D. тетрагональна  
E. пентагональна
9. Який із перерахованих термінів не відноситься до кристалічних систем (сингоній)?  
A. моноклінна  
B. наноклінна  
C. тригональна  
D. тетрагональна  
E. гексагональна
10. Який із перерахованих факторів не відноситься до фармацевтичних?  
A. допоміжні речовини  
B. технологічний процес  
C. лікарська форма і шляхи її введення в організм  
D. фізичний стан лікарської речовини  
E. час прийому лікарського препарату

### **III. Формування професійних вмінь, навичок:**

#### **3.1. зміст завдань:**

1. Вігабатрин (4-аміно-гексен-5-ова кислота) призначається як протисудомний засіб при епілепсії. Наведіть структурні формули можливих ізомерів та поясніть різницю в їх активності.

2. Наведіть структурні формули всіх можливих ізомерів Мепробамату (2-метил-2-пропил-пропандіол-1,3) який застосовується в медичній практиці при початковій стадії гіпертонії як заспокійливий засіб. Поясніть різницю в активності ізомерів.

3. Наведіть структурні формули ізомерів Діетилстільбестролу. Поясніть чому ізомер транс-діетилстільбестролу проявляє вищу естрогенну активність, ніж цис-ізомер?

**3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;**

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.

**3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

**3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. Який із перерахованих факторів не відноситься до фармацевтичних?
  - А. допоміжні речовини
  - В. вагітність
  - С. лікарська форма і шляхи її введення в організм
  - Д. фізичний стан лікарської речовини
  - Е. технологічний процес
2. У хворого П., 45 років тривалий час спостерігаються стенокардитичні болі. Прийом нітратів не завжди регулярний внаслідок характеру праці. Лікар порадив нітрат продовженої дії, який не потребує контролю прийому протягом дня. Яка форма ЛЗ дозволяє це виконати?
  - А. Гранула.
  - В. Таблетка.
  - С. Пластир.
  - Д. Капсула
  - Е. Розчин
3. Хто вперше відкрив явище поліморфізму?
  - А. Буше
  - В. Халабала
  - С. Деві
  - Д. Сало
  - Е. Хаджай
4. Час розчинення для супозиторіїв на гідрофільній основі повинен складати не більш:
  - А. 20 хв
  - В. 30 хв.
  - С. 45 хв
  - Д. 1 годину



- Е. 2 години
5. Чи допустима довільна заміна якого-небудь іона в молекулі лікарської речовини, виходячи з чисто технологічних або економічних міркувань:
- \*А. недопустима
  - В. допустима
  - С. допустима лише з технологічних міркувань
  - Д. допустима лише з економічних міркувань
  - Е. допустима лише з дозволу керівника підприємства
6. Що розуміють при використанні терміну агрегатний стан лікарських речовин?
- А. електропровідність
  - В. розчинність
  - С. аморфність
  - Д. поліморфізм
  - Е. рН
7. Що розуміють при використанні терміну агрегатний стан лікарських речовин?
- А. електропровідність
  - В. розчинність
  - С. кристалічність
  - Д. поліморфізм
  - Е. рН
8. Що розуміють при використанні терміну фізико-хімічні властивості лікарських речовин?
- А. рН
  - В. поліморфізм
  - С. фізико-хімічні властивості
  - Д. ступінь чистоти
  - Е. всі відповіді правильні
9. Яка із перерахованих сполук не відноситься до поліморфних модифікацій вуглецю?
- А. вугілля
  - В. алмаз
  - С. графіт
  - Д. граніт
  - Е. гравій
10. Який з наведених показників впливає на розмір забарвленої зони в ході проведення дослідження мазі стрептоциду методом агарових пластинок?
- А. агрегатний стан стрептоциду
  - В. ступінь подрібнення стрептоциду
  - С. явище поліморфізму в мазі
  - Д. кількісний вміст стрептоциду
  - Е. чистота субстанції

#### **IV. Підведення підсумків**

##### **Список рекомендованої літератури**

###### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

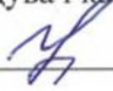
###### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

  
\_\_\_\_\_ (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

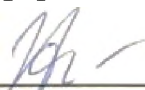
**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №11 Тема: «**Ліпофільність та її вплив на фармакокінетичні характеристики та динаміку біодоступності лікарських засобів**»

Практичне заняття розробив:  
к.фарм.н., доцент

  
\_\_\_\_\_ (Фізор Н.С.)  
підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри  
«29» серпня 2022 р.  
Протокол № 1

Одеса – 2022

**Мета заняття:** Вивчити вплив ліпофільності на фармакокінетичні характеристики та динаміку біодоступності лікарських засобів; набути практичних вмінь з розрахунку коефіцієнта ліпофільності за допомогою комп'ютерних програм та його використання для прогнозування біодоступності лікарських засобів.

**Основні поняття:** Ліпофільність

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час:** 2,0

### План

#### I. Організаційний момент.

#### II. Контроль опорних знань

##### 2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):

##### Вимоги до теоретичних знань:

Для оцінки біодоступності лікарських засобів та їх лікарських форм поряд з такими характеристиками як молекулярна структура, розмір молекули, стереохімічні особливості, агрегатний стан, важливе значення має здатність речовини розчинятися у водному або ліпідному шарі біологічних мембран. Для приблизної оцінки цього параметру використовують поняття «ліпофільність».

Ліпофільність – фізико-хімічна константа речовини, яка характеризує здатність хімічної сполуки розчинятися в жирах, оліях, ліпідах і неполярних розчинниках (толуолі, гексані та ін.). Цей параметр обумовлює фармакокінетику лікарської речовини та її поведінку в організмі, проходження через біліпідний шар мембрани клітин. Ліпофільні (жиророзчинні) речовини швидко і майже повністю (на 90 %) всмоктуються в ШКТ. Надходження жиророзчинних лікарських засобів знижується при зменшенні всмоктуючої поверхні (після резекції шлунка, частини кишечника), діареї, підвищеній перистальтиці, набряку слизової ШКТ, порушеннях кровообігу ШКТ. Гідрофільні сполуки не повністю і нерівномірно всмоктуються у кишечнику.

Ліпофільність зазвичай описується процесами розподілу між двома фазами – неполярною (органічна фаза) і полярною (в основному, водна). Кількісна характеристика ліпофільності – коефіцієнт розподілу  $P$  – визначається як відношення концентрацій нейтральної сполуки в органічному (сорг) і водному (сводн) розчинах у рівноважних умовах (1):

$$P = \frac{C_{орг}}{C_{водн}} (1)$$

Експериментально коефіцієнт ліпофільності визначають за допомогою стандартної бінарної системи н-октанол – вода. Ця система є зручною моделлю для оцінки ліпофільності: н-октанол обраний як стандартний розчинник завдяки його формальній схожості з ліпідами (довгий алкільний ланцюг і функціональна група, що має як протондонорні, так і акцепторні властивості). Концентрацію

речовини визначають спектрофотометричним методом або методом високоефективної рідинної хроматографії. Значення  $\log P_{o/w}$  стали використовувати як параметр ліпофільності після того, як Хенч виявив кореляцію між біологічною активністю речовини і константою його розподілу в цій системі.

Для оцінки  $\log P$  існує декілька теоретичних підходів. Серед них особливо популярним є адитивний метод, в якому передбачається, що загальна ліпофільність молекули може бути розкладена на структурні складові. Одна з перших схем, що дозволила оцінити ліпофільність замісників, була запропонована Хенчем.

Збільшення ліпофільності молекули спостерігається при введенні функціональних груп або радикалів в наступній послідовності:

1. Для гідрофільних груп:

Карбоксильна > гідроксильна > альдегідна > кетогрупа > аміногрупа > іміногрупа > амідогрупа > імідогрупа

2. Для гідрофобних радикалів:

Метил > метилен > етил > пропіл > вищий алкіл > феніл > хлорфеніл > бромфеніл > йодфеніл.

Величина  $\log P$  між -1 і +5 є оптимальною для речовин, призначених для перорального вживання: якщо величина менша -1, то речовина погано всмоктується з кишечника; при  $\log P > 5$  – сполука має значну ліпофільність і здатна надовго затримуватися в ліпідних шарах, що також ускладнює її абсорбцію.

Значення  $\log P$  теоретично можна розрахувати, виходячи з структурної формули речовини за допомогою спеціальних комп'ютерних програм, таких як ACD/labs 10, ACD/LogP, Dragon, Instant JChem, Gaussian, Molinspiration, Chemoffice 6.0 та ін.

Зростання ліпофільності корелює з накопиченням речовини в жирових тканинах організму, зниженням водорозчинності, підвищенням швидкості проникнення через шкіру, збільшенням ступеня зв'язування з білками плазми крові, прискоренням метаболізму і виведенням, прискоренням настання піку активності і, у деяких випадках, скороченням тривалості дії лікарських засобів. Особливості метаболізму і виведення ліпофільних лікарських засобів мають значення при лікуванні хворих з порушеннями функції нирок і печінки.

Величина ліпофільності серцевих глікозидів значно впливає на їх фармакокінетику, а саме всмоктування у травному каналі, чим обумовлює швидкість настання, тривалість їх кардіотонічного ефекту та шлях їх введення в організм. Чим більше і міцніше зв'язуються серцеві глікозиди з білками, тим довше триває їх дія.

Так, лікарський препарат дигітоксин, який відноситься до неполярних ліпофільних серцевих глікозидів, добре розчиняється в ліпідах і легко проникає через клітинні мембрани. Застосовується перорально (у вигляді таблеток). Він повністю всмоктується у травному каналі (на 100 %), міцно зв'язується з білками

плазми (60 %), біотрансформується у печінці, має високу здатність до кумуляції у тканинах. Ефект настає через 1,5-2 год, повністю елімінується через 14-21 день.

Серцеві глікозиди з помірною полярністю і ліпофільністю – дигоксин, целанід – застосовуються перорально та внутрішньовенно, тому що всмоктуються у травному каналі лише на 60-80 % та 15-40 %, з білками плазми зв'язуються на 20-30 % та 20-25 %, відповідно. Початок дії спостерігається через 30-120 хв. при пероральному введенні, через 5-30 хв. – при внутрішньовенному. Повна елімінація відбувається через 5-7 днів. Препарати частково перетворюються в печінці, переважно екскретуються із сечею і мають здатність до кумуляції нижчу, ніж у дигітоксину.

Полярні гідрофільні серцеві глікозиди – строфантин, корглікон – при пероральному прийомі вони практично не всмоктуються (на 3-7 %), не зв'язуються з білками, незначно біотрансформуються в печінці, майже не кумулюють, екскретуються у незміненому вигляді переважно з сечею, тому їх використовують головним чином внутрішньовенно (рідко – внутрішньом'язово). Препарати цієї групи проявляють нестійкий (протягом 1-3 днів), але швидкий ефект (початок дії спостерігається через 3-5 хв. і досягає максимуму у межах 30-60 хв.), повна елімінація відбувається через 1-3 дні. Строфантин є препаратом для первинної медико-санітарної допомоги.

Відмінності в тривалості дії  $\beta$ -адреноблокаторів з невисоким індексом селективності залежать від особливостей хімічної будови, ліпофільності і шляхів елімінації. Ліпофільність  $\beta$ -адреноблокаторів сприяє їх проникненню через гемато-енцефалічний, гістерио-плацентарний бар'єри в камери ока. Ліпофільні  $\beta$ -блокатори швидко і повністю (понад 90 %) всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, їх метаболізм у печінці становить 80-100 %, біодоступність більшості з них (пропранолол, метопролол, алпренолол та ін.) у зв'язку з ефектом «першого проходження» через печінку становить трохи більше 10-40 %. Ці препарати при тривалому застосуванні можуть самі зменшувати печінковий кровотік, уповільнювати свій власний метаболізм і метаболізм інших ліпофільних лікарських засобів. Цим пояснюється збільшення періоду напівелімінації і можливість зменшення разової (добової) дози і кратності їх прийому, наростання ефекту, загрозу передозування. Крім того, висока ліпофільність  $\beta$ -адреноблокаторів визначає їх більш високу ефективність у профілактиці несприятливих серцево-судинних захворювань, зокрема у хворих на артеріальну гіпертонію або ІХС.

### **Дидактичні одиниці:**

- Ліпофільність

*Відповісти на питання.:*

1. Дайте визначення поняття «Ліпофільність».
2. Коефіцієнт розподілу та методи його визначення.
3. Комп'ютерні програми для розрахування ліпофільності біологічно активних

сполук.

4. Метод Хенча і його використання у медичній хімії.

5. Значення ліпофільності для всмоктування лікарських засобів.

*Вирішити тест:*

1. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Комплексний процес, у якому ліпоїдно-розчинені молекули лікарської речовини в процесі біохімічних реакцій міняються каталітичними ензимами (оксидация, редукция, гідроліз, синтез) на метаболіти”.

- A. біодоступність
- B. еквівалентність
- C. системна доступність
- D. біотрансформація
- E. абсорбція

2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Константа швидкості переходу лікарської речовини із системи кровообігу до якій-небудь або до яких-небудь частин тіла”.

- A. біотрансформація
- B. константа елімінації
- C. константа швидкості всмоктування
- D. еквівалентність
- E. константа швидкості дистрибуції

3. Для приготування мазей використовують ліпофільні основи. Вкажіть ліпофільний компонент основ, який є представником вуглеводнів.

- A. Есилон-4.
- B. Спермацет.
- C. Парафін.
- D. Комбіжир.
- E. Фітостерин.

4. Фармацевт приготував мазь. Вкажіть речовину, яку вводять в ліпофільну основу, підігріту до 40С?

- A. Камфора
- B. Анестезин
- C. Кислота бензойна
- D. Стрептоцид
- E. Вінілін

5. До мазевих основ пред'являються вимоги:

- A. сумісність з лікарськими речовинами;
- B. низька температура плавлення;
- C. прозорість;
- D. міцність;
- E. чистота.

6. Лікар виписав мазь поверхневої дії на гсдрофобній основі. Вкажіть основу, яку повинен використовувати фармацевт?

- A. Вазелін
- B. Віск
- C. Масло какао
- D. Спермацет
- E. Бентоніт

7. Лікар виписав ректальні супозиторії і не вказав їх масу. Вкажіть якої маси супозиторії необхідно приготувати в аптеці:

- A. 4,0
- B. 1,0
- C. 3,0
- D. 5,0
- E. 2,0

8. Лікар прописав хворому мазь сірчану просту для лікування корости. Виберіть основу, що забезпечує необхідний терапевтичний ефект:

- A. вазелін;
- B. емульсійну консистентну основу Є.М. Кутумова «вода-вазелін»;
- C. ланолін;
- D. свинячий жир;
- E. бентонітову основу.

9. Лікарські речовини у багатофазні мазі вводять залежно від їх властивостей. Як повинен фармацевт ввести новокаїн у вазелін-ланолінову основу ?

- A. Подрібнити зі спиртом або з ефіром.
- B. Подрібнити з гліцерином.
- C. Розтерти з частиною розтопленої основи.
- D. Розчинити у воді.
- E. Розчинити у розтопленій основі.

10. Лікарські речовини у багатофазні мазі вводять залежно від їх властивостей. Як повинен фармацевт ввести димедрол у вазелін-ланолінову основу ?

- A. Подрібнити зі спиртом або з ефіром.
- B. Подрібнити з гліцерином.
- C. Розтерти з частиною розтопленої основи.
- D. Розчинити у воді.
- E. Розчинити у розтопленій основі.

### **III. Формування професійних вмінь, навичок:**

#### **3.1. зміст завдань:**

Виконайте індивідуальне завдання, поставлене викладачем:

**Завдання:** розрахувати значення коефіцієнту розподілу  $P$  для оцінки ліпофільності саліцилової кислоти

#### **3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань**

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.



Коефіцієнт розподілу  $P$  розраховують за формулою:

$$P = \frac{I_g(\text{Акінц.})}{(\text{Авих.} - \text{Акінц.})},$$

де  $I_g(\text{Акінц.})$  – значення оптичної густини октанольного розчину після струшування водою;

$\text{Авих.}$  – значення оптичної густини вихідного розчину до струшування з водою

### **3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

### **3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. Лікарські речовини у багатофазні мазі вводять залежно від їх властивостей. Як повинен фармацевт ввести анальгін у вазелін-ланолінову основу ?

А. Подрібнити зі спиртом або з ефіром.

В. Подрібнити з гліцерином.

С. Розчинити у мінімальній кількості води.

Д. Розтерти з частиною розтопленої основи.

Е. Розчинити у розтопленій основі.

2. М'які лікарські форми і основи можуть поділятися на гідрофільні і гідрофобні по таким ознакам:

А. по реологічним властивостям

В. по спорідненості до води,

С. по концентрації і дисперсному стані допоміжних і лікарських речовин.

Д. по здатності адсорбувати воду

Е. по типу дисперсності систем

3. Мазі повинні мати певні реологічні характеристики. До них можна віднести:

А. пластичність;

В. гомогенність

С. гідрофільність

Д. пружність

Е. певне значення рН

4. Мазі повинні мати певні реологічні характеристики. До них можна віднести:

А. гідрофільність;

В. гомогенність

С. період релаксації;

Д. пружність

Е. певне значення рН

5. Мазі повинні мати певні структурно-механічні характеристики. До них можна віднести:

А. гомогенність;

В. еластичність;

С. гідрофільність;

Д. пружність;

- Е. певне значення рН
6. Мазі повинні мати певні структурно-механічні характеристики. До них можна віднести:
- А. певне значення рН
  - В. пружність
  - С. гідрофільність
  - Д. гомогенність;
  - Е. в'язкість
7. Мазь суспензійного типу на ліпофільній основі утворює?
- А. Вісмуту субнітрат
  - В. Новокаїн
  - С. Дикаїн
  - Д. Димедрол
  - Е. Камфора
8. Мазь суспензійного типу на ліпофільній основі утворює:
- А. Новокаїн
  - В. Дікаїн
  - С. Димедрол
  - Д. Цинку оксид
  - Е. Камфора
9. Хворому готують мазь для носа, що містить протаргол. Як повинен фармацевт ввести протаргол у мазеву основу?
- А. Подрібнити зі спиртом.
  - В. Подрібнити з водою.
  - С. Розтерти з гліцерином, а потім з водою.
  - Д. Розтерти з основою, а потім з гліцерином
  - Е. Насипати тонким шаром на поверхню маzewої основи.
10. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
- А. фізичний стан лікарської речовини
  - В. стать хворого
  - С. супутні патології
  - Д. час прийому лікарського препарату
  - Е. вагітність

#### **IV. Підведення підсумків**

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

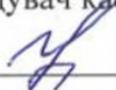
#### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

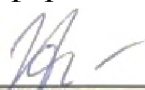
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №13 Тема: «Класифікація фармацевтичних факторів: агрегатний стан; допоміжні речовини (їх природа, фізичний стан і кількість).»

Практичне заняття розробив:  
к.фарм.н., доцент

 (Фізор Н.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри  
«29» серпня 2022 р.  
Протокол № 1

**Мета заняття:** Опанувати теоретичні основи щодо класифікації фармацевтичних факторів та вміти використовувати їх для прогнозу розподілу речовини, впливу на організм та біодоступності.

**Основні поняття:** Допоміжні речовини, кристалічні модифікації.

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час: 2,0**

## План

### I. Організаційний момент.

### II. Контроль опорних знань

#### 2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):

##### Вимоги до теоретичних знань:

Фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність лікарських засобів:

- 1) Фізичний стан діючих речовин та поліморфізм;
- 2) Допоміжні речовини (фізичний стан, походження та кількість);

Агрегатний стан активної речовини також може впливати на швидкість її розчинення, всмоктування, на ступінь прояву активності та токсичності. Тому, у кожному конкретному випадку вихідна субстанція подрібнюється до такого ступеня, за якого забезпечується оптимальна лікувальна та мінімальна небажана побічна дія ліків. Наприклад, кальциферол здатний всмоктуватися та проявляти лікувальну дію тільки тоді, коли розмір його частинок менше 10 мкм. В той же час зменшення частинок еритроміцину призводить до зниження його протимікробної активності, а мікронізована форма порошку сульфаніаміду помітно збільшує небажану нефротоксичну дію.

Лікарська речовина може бути представлена кількома кристалічними модифікаціями, кожна з яких має специфічні властивості (фізичні та фармакотерапевтичні). Одна і та ж лікарська речовина в кристалічному стані може мати інший спектр дії, ніж в аморфному вигляді. Крім того, різні види кристалічної структури однієї і тієї ж лікарської речовини діють по-різному. Наприклад, тривалість дії суспензії мікрокристалічної форми інсуліну майже в два рази довше, ніж суспензії інсуліну аморфної форми.

Від кристалічної модифікації залежить стабільність і ефективність препарату. Зазвичай менш стабільними є кристалічні модифікації, які характеризуються більшою розчинністю в фізіологічних рідинах і кращою всмоктуваністю. Здатність однієї і тієї ж речовини утворювати кілька кристалічних модифікацій, які розрізняються показниками кристалічної структури і, як наслідок цього, характеризуються різними фізичними властивостями має назву поліморфізм. Отримання тієї чи іншої поліморфної модифікації речовини визначає комплекс зовнішніх умов, з яких краще вивчені – температурний фактор, природа розчинника, його наявність або відсутність,

введення різних допоміжних речовин у лікарські форми, сушка, тиск. В двох і більше кристалічних модифікаціях існує 30% всіх органічних речовин. Дві різні поліморфні форми рибофлавіну виявлені Shimizu в 1956 році. Ці форми відрізняються фізичними та хімічними властивостями. Метастабільна форма розчиняється в концентрації 1200 мг / л, стабільна – 60 мг / л. Для сульфаніламідів відомо 49 поліморфних модифікацій, для антибіотиків - близько 120. Сертраліну гідрохлорид має 5 поліморфних модифікацій, кожна з яких має різну антидепресантну активність.

Вплив на ефективність та біодоступність ліків виявляють також допоміжні речовини. Допоміжні речовини – це велика умовна група компонентів, що входять до складу фармацевтичних препаратів (за винятком активної речовини), які, у свою чергу, визначаються метою їх використання у виробництві ліків: створення певної фармацевтичної форми чи терапевтичної системи, надання їм певних властивостей (терміну придатності, дії, консистенції тощо) або з метою оптимізації технологічних процесів (створення оболонки, покриття та ін.). Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення під час розроблення складу будь-яких ліків, наприклад, з метою їх виробництва, пролонгування дії, стабільності тощо. Як своєрідний компонент ліків вони постійно контактують з активними речовинами і, залежно від певних умов, можуть нерідко зумовлювати причину терапевтичної нееквівалентності, фармакокінетику та інші властивості (технологічні, споживчі, економічні) характеристики фармацевтичних препаратів.

#### **Дидактичні одиниці:**

- Фізичний стан діючих речовин та
- поліморфізм;
- допоміжні речовини;

*Відповіді на питання:*

1. Фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність лікарських препаратів: постійні та перемінні; їх класифікація.
2. Перемінні фармацевтичні фактори.
3. Фізичний стан лікарських речовин та його вплив на швидкість їх вивільнення та всмоктування із препаратів.
4. Вплив ступеня дисперсності лікарських речовин і допоміжних речовин, що застосовуються у виробництві порошків на біодоступність і стабільність лікарських засобів.
5. Роль допоміжних речовин в технології лікарських форм та їх класифікація.
6. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів, ефективність дії різних лікарських форм та їх стабільність.
7. Залежність терапевтичної ефективності ліків від фармацевтичної технології.
8. Вплив простої хімічної модифікації лікарських речовин на їх біологічну доступність.

*Вирішити тест:*

1. Для хворого необхідно приготувати мазь, яка містить ефедрину гідрохлорид, новокаїн, цинку оксид на водно-емульсійній основі. Вкажіть правильну послідовність введення компонентів при виготовленні такої основи:
  - A. Цинку оксид, основа, ефедрину гідрохлорид, гліцерин, новокаїн, вода
  - B. Цинку оксид, основа, ефедрину гідрохлорид, новокаїн, вода
  - C. Цинку оксид, вода, основа, ефедрину гідрохлорид, новокаїн
  - D. Цинку оксид, ефедрину гідрохлорид, новокаїн, основа, вода
  - E. Цинку оксид, вода, гліцерин, основа, ефедрину гідрохлорид, новокаїн
2. Фармацевт готує мазь, що містить 1 % новокаїну. Як необхідно ввести новокаїн до гідрофобної основи?
  - A. Розчинити у воді очищеній, емульгувати ланоліном безводним
  - B. Розчинити в етиловому спирті, додати вазелін
  - C. Подрібнити з олією вазеліноюю, додати вазелін.
  - D. Подрібнити зі спиртом або ефіром, емульгувати ланоліном безводним
  - E. Подрібнити з гліцерином, додати вазелін
3. Фармацевт готує порошки з речовиною яка легко розпилюється. Вкажіть таку речовину:
  - A. Кальцій хлорид
  - B. Кальцію глюконат
  - C. Бромкамфора
  - D. Бісмут нітрат основний
  - E. Барбаміл
4. На фармацевтичному виробництві отримано тверді желатинові капсули, стінки яких тонкі і ламкі. На якій стадії технологічного процесу допущені порушення технологічних режимів?
  - A. на стадії виготовлення(формування) желатинових оболонки капсул
  - B. на стадії виготовлення желатинової маси
  - C. на стадії пресування
  - D. на стадії інкапсулювання
  - E. на стадії дражування
5. При високих концентраціях емульгатор типу о/в в лікарських препаратах він має тенденцію:
  - A. прискорювати абсорбцію внаслідок утворення міцелярних комплексів
  - B. уповільнювати абсорбцію внаслідок утворення міцелярних комплексів
  - C. підвищувати розчинність малорозчинних речовин
  - D. впливати на поліморфізм ЛР
  - E. впливати на просту хімічну модифікацію
6. При готуванні порошків в умовах аптек враховують фізико-хімічні властивості окремих інгредієнтів. Вкажіть, яку лікарську речовину змішують з порошковою масою без додаткового подрібнення:
  - A. Камфору

*ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №13. «Класифікація фармацевтичних факторів: агрегатний стан; допоміжні речовини (їх природа, фізичний стан і кількість).»*

- В. Крохмаль
  - С. Ментол
  - Д. Кислоту саліцилову
  - Е. Стрептоцид
7. При низьких концентраціях емульгатор типу о/в в лікарських препаратах він має тенденцію:
- А. прискорювати абсорбцію внаслідок утворення міцелярних комплексів
  - В. уповільнювати абсорбцію внаслідок утворення міцелярних комплексів
  - С. підвищувати розчинність малорозчинних речовин
  - Д. впливати на поліморфізм ЛР
  - Е. впливати на просту хімічну модифікацію
8. При приготуванні карбополової основи який повинен бути показник Рн?
- А. 2
  - В. 4
  - С. 6
  - Д. 7
  - Е. 10
9. При приготуванні порошків фармацевт використав речовину, що змінюється під дією вуглекислого газу. Які капсули потрібно використати для упаковки:
- А. Картонні
  - В. Вощені
  - С. Паперові
  - Д. Целофанові
  - Е. Напівпергаментні
10. При приготуванні порошку з 1,0 важкоподрібнюваної речовини фармацевт використав 5 крапель спирту етилового. Вкажіть цю речовину:
- А. Кислота саліцилова
  - В. Ксероформ
  - С. Йод
  - Д. Карфора
  - Е. Фенілсаліцилат

### **III. Формування професійних вмінь, навичок:**

#### **3.1. зміст завдань:**

Виконайте індивідуальне завдання, поставлене викладачем:

1. Наведіть приклади використання в медичній практиці проліквів. Проілюструйте рівняннями реакції вивільнення з них препарату та визначте умови, необхідні для цього.
2. Зробити прогноз розподілу речовини та впливу на організм на основі отриманих даних.

#### **3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань**

*Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 5*



Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.

**3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

**3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. При приготуванні порошків з цією речовиною фармацевт використав окремі терези, окрему ступку та окреме робоче місце. Вкажіть речовину для якої характерна така технологія

- A. Сірка
- B. Міді сульфат
- C. Тальк
- \*D. Етакредину лактат
- E. Біла глина

2. При приготуванні порошків з цією речовиною фармацевт використав окремі терези, окрему ступку та окреме робоче місце. Вкажіть речовину для якої характерна така технологія:

- A. Магній оксид
- B. Міді сульфат
- C. Рутин
- D. Вісмут субнітрат
- E. Калій перманганат

3. Провізор-технолог готує емульсійну мазь для носа, в склад якої входить димедрол та протаргол. Прописані лікарські речовини він змішав у ступці, розчинив у воді і розчин заемульгував ланоліном безводним. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчини правильно
- B. Необхідно по окремо розчиняти та заемульговувати речовини та вносити їх у мазеву основу.
- C. Димедрол та коларгол між собою несумісні
- D. Даний розчин необхідно нагріти на водяний бані і тоді заемульговувати
- E. Заемульговувати потрібно вазеліном

4. Студент третього курсу запитав студента старшокурсника: „В якій упаковці відпускаються з аптеки речовини, що легко розкладаються?”

Вкажіть правильну відповідь:

- A. Паперові пакети
- B. Скляні баночки з пробкою
- C. Пластмасові коробки
- D. Вощені капсули
- E. Картонні коробки

5. Студент третього курсу запитав студента старшокурсника: „Які лікарські речовини додають в останню чергу без подрібнення?” Вкажіть правильну відповідь
  - A. Глюкоза
  - B. Цукор молочний
  - C. Магнію оксид
  - D. Ментол
  - E. Камфора
6. У мазях-суспензіях лікарські речовини розтирають з рідиною, спорідненої мазевої основи, якщо концентрація мазі:
  - A. Менше 5%
  - B. Більше 5%
  - C. Більше 10%
  - D. Більше 15%
  - E. Більше 25%
7. Фармацевт віддав на аналіз приготовлену суспензійну мазь (до 5 %). Як визначають однорідність суспензійних мазей
  - A. При розгляданні 4-х проб на предметному склі
  - B. При розтиранні в ступці
  - C. При розгляданні проб через мікроскоп
  - D. При намазуванні на тильну сторону долоні
  - E. При розчиненні в пробірці
8. Фармацевт готує дерматологічну мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:
  - A. Вісмуту субнітрат
  - B. Крохмаль
  - C. Ксероформ
  - D. Ефедрину гідрохлорид
  - E. Віск
9. Фармацевт готує дерматологічну мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водно-гліцеринового розчину:
  - A. Протаргол
  - B. Камфору
  - C. Крохмаль
  - D. Цинку оксид
  - E. Ментол
10. Фармацевт готує емульсійну мазь. Чим визначається тип емульсійної системи – в/о, о/в
  - A. Кількістю основи
  - B. Природою емульгатора
  - C. Кількістю води
  - D. Співвідношенням інгредієнтів

Е Порядком змішування інгредієнтів

#### **IV. Підведення підсумків**

##### **Список рекомендованої літератури**

###### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.


###### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишнеvsька Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**


Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №14 Тема: **«Вибір лікарської форми і шляху введення лікарського препарату в організм.»**

Практичне заняття розробив:

к.фарм.н., доцент

 (Фізор Н.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

**Мета заняття:** Вміти прогнозувати можливий вплив лікарської форми та шляхів введення лікарського засобу на кінетику вивільнення та всмоктування діючої речовини та її біодоступність.

**Основні поняття:** Лікарська форма.

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час:** 2,0

## План

### I. Організаційний момент.

### II. Контроль опорних знань

#### 2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):

##### Вимоги до теоретичних знань:

Численними дослідженнями про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини досягається тільки при призначенні його в раціональній лікарській формі. Крім того, в цьому випадку можна уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм.

*Лікарська форма* – це раціональна з фармакологічної точки зору, зручна для прийому і зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує його оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії. За сучасними уявленнями лікарська форма – це матеріальна норма прояву діалектичної єдності діючих і допоміжних речовин, а також технологічних операцій, які забезпечують оптимальну терапевтичну дію лікарського препарату.

Найважливішим завданням при розробці і приготуванні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і наступного всмоктування субстанції. Цим умовам підпорядковані усі інші вимоги, яким повинна відповідати лікарська форма.

Міра впливу лікарської форми на процеси всмоктування визначається здатністю вивільнення активної субстанції з пероральної лікарської форми і можливістю контакту із слизовими оболонками шлунку, кишечника і взаємодії з їх секретами. Звідси по мірі вивільнення і, відповідно, кращій біологічній доступності усі пероральні лікарські засоби можна розташувати в такий ряд: розчин →емульсія→суспензія→порошки→гранули→таблетки.

Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб (шлях) введення лікарського препарату в організм. Кожен шлях введення має свої переваги, але не кожний з них ефективний. У силу тих або інших причин іноді навіть внутрішньовенне введення препарату не забезпечує біодоступності. При явищах серцевої декомпенсації раціональними лікарськими формами препаратів серцевих глікозидів варто вважати ін'єкції і ректальні лікарські форми, тому що пероральний прийом викликає подразнення кишечника (виразка, кровотеча, болі), що зв'язано з порушенням всмоктувальної здатності слизових оболонок у таких хворих. Таким чином, лікарська форма повинна бути вигідною і

раціональною не тільки з економічної, естетичної, зручної для застосування сторін, але насамперед з погляду фармакодинаміки препарату і забезпечення сучасних вимог фармакотерапії.

Раціональність лікарської форми та шляхів її введення оцінюється за швидкістю вивільнення лікарської речовини з лікарської форми, її всмоктуванню і виведенню з організму.

Тривала терапія індометацином у супозиторіях протікає без ускладнень, при гарному лікувальному ефекті, тоді як застосування препарату в таблетках супроводжується диспептичними явищами, розладами центральної нервової системи та іншими ускладненнями.

Інсулін використовується парентерально, оскільки при пероральному прийомі повністю інактивується в шлунково-кишковому тракті, причому існують лікарські форми, що забезпечують високу (рапід) або менш високу швидкість прояву ефекту і різну тривалість гіпоглікемічної дії (пролонговані форми).

#### **Дидактичні одиниці:**

-Лікарська форма

*Відповісти на питання:*

1. Охарактеризуйте шляхи введення лікарських засобів в організм.
2. Визначення та характеристика видів лікарських форм.
3. Класифікація лікарських форм. Вимоги до лікарських форм.
4. Дослідження фармацевтичної і біологічної доступності лікарських засобів у різних лікарських формах.
5. Взаємозв'язок між лікарською формою та шляхом введення лікарської речовини.

*Вирішити тести:*

1. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає тубатинам:
  - A. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
  - B. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою
  - C. тверді желатинові капсули з мікродраже з жировою оболонкою
  - D. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить 1 – 5000мкм.;
  - E. м'яка еластична капсула
2. У пацієнта Р., 23 років виник головний біль внаслідок емоційного перевантаження. Лікар порадив прийом анальгін. Яким шляхом доцільно ввести цей препарат хворому?
  - A. У таблетці per os.
  - B. У розчині в/м.
  - C. У розчині в/в.
  - D. У розчині per rectum.
  - E. У розчині per os.

3. Хворому ввели церукал в/м, зважаючи, що такий шлях підвищить біодоступність ЛЗ. Як визначається це поняття?
- A. Частка дози ЛЗ, яка змінилась при проходженні через ШКТ
  - B. Частка дози ЛЗ, яка в незміненому виді досягла системного кровообігу.
  - C. Частка дози ЛЗ, яка в незміненому виді виведена з організму.
  - D. Частка дози ЛЗ, яка зв'язалась з альбумінами
  - E. Частка дози ЛЗ, яка пройшла глюкуронізацію у печінці.
4. Хворий Б., 33 років розпочав прийом НПЗП з приводу суглобового болю. Лікар призначив йому дозу меншу, чим жінці того ж віку з таким захворюванням. Чим можна пояснити дію лікаря?
- A. У чоловіків вища активність ЦОГ.
  - B. У жінок менша активність ЦОГ.
  - C. У жінок підвищена чутливість до НПЗП
  - D. У жінок скоріше проходить метаболізм НПЗП у печінці.
  - E. У чоловіків скоріше проходить метаболізм НПЗП у печінці.
5. Хворий К., 54 років, страждає на ІХС. У хворого виник напад стенокардії, який тривав біля 30 хвилин та супроводжувався змінами на ЕКГ. Який шлях введення нітрогліцерину доцільно використати для лікування нападу у даному випадку?
- A. Сублінгвальний прийом.
  - B. Парентеральне введення.
  - C. Нанесення мазі на шкіру.
  - D. Буккально пластир
  - E. Прийом per os..
6. Хворий Т., приймає амлодипін. Поясніть, що є «мішенню» дії цього препарату?
- A. Іонні канали.
  - B. Ферменти.
  - C. Транспортні білки.
  - D. Рецептори
  - E. Гени
7. Хворий А., 45 років з приводу пневмонії призначено антибіотик цефалоспорин II покоління в дозі, яку лікар назвав «ударна». Що входить до цього поняття?
- A. Рівна разовій.
  - B. Перевищує вищу добову.
  - C. Перевищує середньо терапевтичну.
  - D. Рівна підтримуючій.
  - E. Рівна мінімальній терапевтичній.
8. Хворий потрібно приготувати вагінальні супозиторії. Вкажіть якою повинна бути маса вагінального супозиторія, якщо вона не зазначена у прописі?
- A. 3,0 г
  - B. 4,0 г

C. 2,5 г

D. 2,0 г

9. Лікар призначив хворому лікарський засіб. Стан хворого потребує досягнення найбільшої біодоступності. Який параметр самого ЛЗ має змогу досягти цієї мети?

A. Парентеральний шлях введення.

B. Доза.

C. Бренд.

D. Терапевтична широта дії.

E. Період напіввиведення

10. Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають форму циліндра і складаються із двох частин. Назвіть їх:

A. стебло і капіляр

B. корпус і капіляр

C. тіло і кришечка

D. корпус і тіло

E. пульпа і кришечка

### **III. Формування професійних вмінь, навичок:**

#### **3.1. зміст завдань:**

Виконайте індивідуальне завдання, поставлене викладачем:

1. Зробити прогноз застосування індометацину у супозиторіях та в таблетках.

Як обрані лікарські форми впливають на розвиток терапевтичного ефекту?

2. Дати пояснення щодо парентерального застосування інсуліну. Які лікарські форми інсуліну забезпечують високу або менш високу швидкість розвитку гіпоглікемічного ефекту. Як впливає пролонгована лікарська форма на тривалість терапевтичного ефекту?

#### **3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань**

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.

#### **3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

**3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. Гранично допустиме співвідношення при змішуванні порошків

A. 1:1

B. 1:5

C. 1:20

D. 1:2

E. 1:7

2. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає медулам:



- A. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
  - B. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою
  - C. тверді желатинові капсули з мікродраже з жировою оболонкою
  - D. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить 1 – 5000мкм.;
  - E. м'яка еластична капсула
3. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає нанокапсулам:
- A. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
  - B. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить менше 1 мкм
  - C. тверді желатинові капсули з мікродраже з жировою оболонкою
  - D. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою
  - E. м'яка та еластична капсула різноманітної форми
4. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає мікрокапсулам:
- A. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
  - B. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить 1 – 5000мкм
  - C. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить менше 1 мкм
  - D. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою
  - E. м'яка та еластична капсула різноманітної форми
5. Для того щоб пролонгувати дію нітрогліцерину його застосовують у вигляді
- A. пластирю
  - B. капсул
  - C. супозиторій
  - D. ін'єкцій
  - E. інфузі
6. До аптеки звернувся пацієнт, якому потрібно приготувати камфорну мазь. Якої концентрації мазь повинен приготувати фармацевт, керуючись вимогами нормативних документів?
- A. 10%
  - B. 1%
  - C. 15%
  - D. 20%
  - E. 5%
7. Пацієнту необхідно пройти курс лікування препаратом метиндол (індометацин). Яка лікарська форма буде раціональною:
- A. таблетки
  - B. капсули
  - C. супозиторії

- D. мазь  
E. гель
8. При встановленні впливу виду лікарської форми на процес вивільнення анальгину методом «in vitro», як середовище використовують:
- A. воду  
B. кислоту  
C. луг  
D. формалін  
E. ацетон
9. Як зміниться якість желатинових капсул, якщо при формуванні їх методом занурення знизити температуру маси, зазначену в регламенті?
- A. стінки желатинових капсул будуть товстими  
B. стінки желатинових капсул будуть тонкі і крихкі  
C. стінки желатинових капсул будуть з включенням із повітря  
D. стінки желатинових капсул не розчиняться  
E. стінки желатинових капсул будуть дуже твердим
10. Як називаються кислотостійкі покриття які використовуються при виробництві таблеток і капсул:
- A. пластифікаторні  
B. ентросолюбильні  
C. дезінтеграторні  
D. тиксотропні  
E. нерозчинні

#### **IV. Підведення підсумків**

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

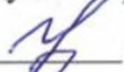
**Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

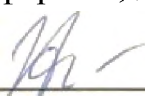
Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №15 Тема: «**Взаємодія лікарських засобів з продуктами харчування.**»

Практичне заняття розробив:

к.фарм.н., доцент

 (Фізор Н.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

**Мета заняття:** Вміти прогнозувати можливу взаємодію лікарських засобів з продуктами харчування та можливий вплив препаратів на біохімічні процеси організму людини.

**Основні поняття:** Лікарська форма.

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час:** 1,0

## План

### I. Організаційний момент.

### II. Контроль опорних знань

#### 2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):

##### Вимоги до теоретичних знань:

Шляхи можливого впливу їжі на фармакокінетичні параметри лікарського препарату: на всмоктування лікарських речовин із травного тракту; на біодоступність ліків; конкурентний антагонізм або синергізм лікарських речовин і компонентів їжі на рівні механізму дії; вплив на швидкість виведення речовини (метаболітів). Найбільш суттєво їжа впливає на процес всмоктування лікарських речовин у ШКТ. Можливі такі варіанти взаємодії: хімічна та фізична взаємодія лікарських речовин і компонентів їжі (адсорбція, покриття ліків слизом та ін.); зміна рН у шлунку і, як наслідок, зміна ступеня іонізації лікарських речовин; конкурентний антагонізм лікарських речовин і компонентів їжі при активному механізмі транспорту; зміна часу знаходження ліків у шлунку (кишечнику); метаболізм лікарських речовин під впливом мікрофлори кишечника.

На етапі всмоктування можуть впливати також такі чинники, як ступінь наповнення шлунка, фізико-хімічні властивості лікарських речовин (розмір молекули, розчинність, стабільність, ступінь іонізації та ін.), здатність їх до комплексо-, хелато- та іоноутворення, вплив об'єму, складу і в'язкості секретів, проникність слизової оболонки травного тракту для лікарської субстанції та харчових продуктів, вплив на мікрофлору, що бере участь у метаболізмі препарату. Істотний вплив на вираженість взаємодії лікарських засобів з продуктами харчування чинить також лікарська форма препарату.

Лікарські препарати у рідких лікарських формах менше піддаються впливу їжі, оскільки можуть відносно вільно переміщатися зі шлунка в кишечник. Тверді лікарські форми при одночасному прийомі з їжею можуть тривалий час затримуватися в порожнині шлунка, що порушує всмоктування діючих речовин. Для твердих лікарських форм ступінь взаємодії з їжею залежить від розміру часток, наповнювачів, матеріалу покриття. Найменше піддаються впливу їжі лікарські препарати, одержані на основі мікрогранул і часток із плівковим покриттям. Особливо чутливі до прийому їжі таблетки з кишково-розчинним покриттям, їх одночасний прийом з їжею затримує препарат у шлунку та істотно перешкоджає всмоктуванню лікарської речовини. При сполученні ліків з лужною їжею (рідиною) можливе розчинення оболонки та руйнування діючої

речовини, коли препарат знаходиться в шлунку. Звідси загальні рекомендації для поєднання лікарських препаратів: ліки резорбтивної дії найбільш раціонально приймати за 30-40 хв до прийому їжі, запиваючи 50-100 мл кип'яченої чи дистильованої води; біодоступність ліків, погано розчинних у воді, підвищується, якщо запивати їх великою кількістю рідини; біодоступність лікарських препаратів, добре розчинних у воді, практично не залежить від кількості випитої рідини.

Крім того, варто враховувати деякі загальні положення: при прийомі ліків до їжі зменшується можливість їх взаємодії з компонентами їжі, виключається вплив компонентів їжі на всмоктування ліків і обмежується негативний вплив травних соків на ліки; їжа стимулює виділення жовчі, що сприяє всмоктуванню ліпофільних речовин, тому ліпофільні препарати доцільно призначати після їжі; м'ясна і рослинна їжа, молоко змінюють рН сечі в лужний бік і зумовлюють виведення ліків – слабких кислот (саліцилатів, барбітуратів та ін.); харчові продукти, багаті на кислі еквіваленти (цитрусові, журавлина, оливи та ін.), зумовлюють виведення ліків – слабких основ і підсилюють дію ліків – слабких кислот.

#### **Дидактичні одиниці:**

- фармакокінетика,
- хелатоутворення,
- резорбтивна дія,
- ліпофільність.

#### *Відповісти на питання:*

1. Шляхи впливу продуктів харчування на лікарські препарати.
2. Причини зміни біодоступності лікарських препаратів при прийомі їжі.
3. Фізична взаємодія лікарських препаратів з продуктами харчування (адсорбція лікарського препарату на харчовій грудці та ін.)
4. Антагонізм чи синергізм на рівні механізму дії лікарських препаратів і компонентів їжі.
5. Вплив продуктів харчування на швидкість екскреції препарату.

#### *Вирішити тест:*

1. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. Деякі ліки, що подразливо діють на ШКТ, запивають молоком. Провізор порекомендував пацієнту запивати таблетки панкреатину молоком. Оцініть дії провізора.
  - A. Провізор вчинив вірно
  - B. Таблетки панкреатину потрібно розжовувати
  - C. Таблетки панкреатину потрібно запивати лужними водами
  - D. Молоко ніяк не буде впливати на панкреатин
  - E. Таблетки панкреатину потрібно запивати міцним чаєм
2. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. Деякі ліки, що подразливо

діють на ШКТ, запивають молоком. Провізор порекомендував пацієнту запивати таблетки Бісакодилу молоком. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки бісакодилу потрібно розжовувати
- C. Таблетки бісакодилу потрібно запивати склянкою води
- D. Молоко ніяк не буде впливати на бісакодил
- E. Таблетки бісакодилу потрібно запивати міцним чаєм

3. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. Деякі ліки, що подразливо діють на ШКТ, запивають молоком. Провізор порекомендував пацієнту запивати таблетки Окситетрацикліну молоком. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки Окситетрацикліну потрібно розжовувати
- C. Утворюється нерозчинні комплекси, що погано всмоктуються
- D. Молоко ніяк не буде впливати на Окситетрацикліну
- E. Таблетки Окситетрацикліну потрібно запивати міцним чаєм

4. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. При відпуску таблеток Індометацину провізор порекомендував пацієнту запивати їх молоком. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки Індометацину потрібно розжовувати
- C. Утворюється нерозчинні комплекси, що погано всмоктуються
- D. Молоко ніяк не буде впливати на Індометацину
- E. Таблетки Індометацину потрібно запивати міцним чаєм

5. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. При відпуску таблеток Бісептол провізор порекомендував пацієнту запивати їх лужною мінеральною водою. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки Бісептолу потрібно розжовувати
- C. Утворюється нерозчинні комплекси, що погано всмоктуються
- D. Молоко ніяк не буде впливати на Бісептолу
- E. Таблетки Бісептолу потрібно запивати міцним чаєм

6. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. При відпуску таблеток Цитрамон провізор порекомендував пацієнту запивати їх лужною мінеральною водою. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки Цитрамону потрібно розжовувати
- C. Утворюється нерозчинні комплекси, що погано всмоктуються
- D. Молоко ніяк не буде впливати на Цитрамону
- E. Таблетки Цитрамону потрібно запивати міцним чаєм

7. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. При відпуску таблеток Стрептоцид провізор порекомендував пацієнту запивати їх лужною мінеральною водою. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки Стрептоциду потрібно розжовувати
- C. Утворюється нерозчинні комплекси, що погано всмоктуються
- D. Молоко ніяк не буде впливати на Стрептоциду
- E. Таблетки Стрептоциду потрібно запивати міцним чаєм

8. На біодоступність лікарських препаратів впливає багато факторів, в тому числі характер і кількість їжі, яку вживають з ліками. При відпуску таблеток Тетрацикліну провізор порекомендував пацієнту, що дотримується молочно рослинної дієти, запивати їх молоком або кефіром. Оцініть дії провізора.

- A. Провізор вчинив вірно
- B. Таблетки Тетрацикліну потрібно розжовувати
- C. Утворюється нерозчинні комплекси, що погано всмоктуються
- D. Молоко ніяк не буде впливати на Тетрацикліну
- E. Таблетки Тетрацикліну потрібно запивати міцною кавою

9. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Біологічно активна частина лікарського препарату, що несе відповідальність за терапевтичний ефект”.

- A. ефективна речовина
- B. ефективність
- C. дистрибуція
- D. біотрансформація
- E. системна доступність

10. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Біологічно активна частина лікарського препарату, що несе відповідальність за терапевтичний ефект”.

- A. ефективна речовина
- B. ефективність
- C. дистрибуція
- D. біотрансформація
- E. системна доступність

### **III. Формування професійних вмінь, навичок:**

#### **3.1. зміст завдань:**

Виконайте індивідуальне завдання, поставлене викладачем:

Використовуючи літературу, заповніть таблицю взаємодії ліків та харчових продуктів:



ЛП	Харчовий продукт	Результат взаємодії
1	2	3
Сульфаніламід	Продукти, що містять фолієву кислоту: боби, томати, печінка, нирки	
Препарати заліза, перорально	Їжа, що містить фітинову кислоту (пшоно, манна крупа, квасоля, горох та ін.)	
Препарати заліза перорально	М'ясні страви, свіжі фрукти, овочі	
Макроліди, лінкозаміди, тетрацикліни	Тонізуючі напої, «Фанта», «Пепсі-кола» тощо	
Антагоністи кальцію (окрім амлодипіну, дилтіазему), терфенадин, циклоспорин	Грейпфрутовий сік	
Антибіотики групи тетрацикліну	Молоко	
Антибіотики групи пеніцилінів і цефалоспоринів		
Сульфаніламід		
Саліцилати, барбітурати, ацетазоламід, нітрофурани, буформін	Кислі фруктові та овочеві соки	
Еритроміцин, ампіцилін, циклоспорин		

### 3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.

### 3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

**3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Здатність лікарської речовини або лікарського препарату досягати необхідного ефекту”.
  - A. ефективна речовина
  - B. біодоступність
  - C. ефективність
  - D. біотрансформація
  - E. клінічний еквівалент
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Стан, що дозволяє лікарській речовині, введеній в організм, досягти місця впливу”.
  - A. терапевтична нееквівалентність
  - B. еквівалентність
  - C. фармацевтична нееквівалентність
  - D. біодоступність
  - E. фармацевтичний еквівалент
3. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення біофармацією?
  - A. виведення, ефект
  - B. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
  - C. метаболізм, виведення
  - D. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
  - E. деструкція
4. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення біофармацією?
  - A. виведення, ефект
  - B. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
  - C. метаболізм, виведення
  - D. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
  - E. LADMER
5. Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають форму циліндра і складаються із двох частин. Назвіть їх:
  - A. стебло і капіляр
  - B. корпус і капіляр
  - C. корпус і кришечка
  - D. корпус і тіло
  - E. пульпа і кришечка
6. Фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну активність лікарських речовин:
  - A. допоміжні речовини
  - B. матеріальні втрати виробництва
  - C. дозування лікарської речовини
  - D. відповідність правилам GMP
  - E. відповідність ДСТУ

7. Хворому Д., 87 років, який страждає на гіпертонічну хворобу, ІХС з миготливою аритмією і серцеву недостатність, призначено дігоксин. У хворого нещодавно було минуше порушення мозкового кровообігу. Лікар призначив дігоксин у половинній терапевтичній дозі. З чим пов'язане таке рішення лікаря?
- A. Економічні причини
  - B. Наявність гіпертонічної хвороби.
  - C. Наявність серцевої недостатності.
  - D. Вік хворого
  - E. Наявність порушення ритму.
8. Що означає термін “in vitro”?
- A. експерименти, що проводяться на живих тканинах і цілих організмах чи всередині них
  - B. це техніка виконання експерименту у пробірці, або, більш загально, у контрольованому середовищі поза живим організмом
  - C. зроблено за допомогою комп'ютера або за допомогою комп'ютерної симуляції
  - D. вивчення процесу на тому самому місці, де він відбувається (без переміщення об'єкту спостереження до якихось особливих умов, у особливе середовище)
  - E. означає, що події відбуваються поза живим організмом
9. Що означає термін “in vivo”?
- A. експерименти, що проводяться на живих тканинах і цілих організмах чи всередині них
  - B. це техніка виконання експерименту у пробірці, або, більш загально, у контрольованому середовищі поза живим організмом
  - C. зроблено за допомогою комп'ютера або за допомогою комп'ютерної симуляції
  - D. вивчення процесу на тому самому місці, де він відбувається (без переміщення об'єкту спостереження до якихось особливих умов, у особливе середовище)
  - E. означає, що події відбуваються поза живим організмом
10. Яка із наведених дисциплін не лежить в основі розвитку біофармації?
- A. фармацевтична хімія
  - B. технологія лікарських препаратів
  - C. анатомія
  - D. фармакокінетика
  - E. фармакодинаміка
11. Яке головне завдання у біофармації як науки?
- A. теоретичне і експериментальне обґрунтування створення нових лікарських препаратів
  - B. удосконалення вже існуючих лікарських препаратів
  - C. контроль якості лікарських препаратів
  - D. синтез нових субстанцій

Е. теоретичне і експериментальне обґрунтування створення нових лікарських препаратів, удосконалення вже існуючих лікарських препаратів

#### **IV. Підведення підсумків**

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

##### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р


**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №16 Тема: **«Взаємодія з іншими лікарськими засобами»**

Практичне заняття розробив:  
к.фарм.н., доцент

 (Фізор Н.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

**Мета заняття** Вміти прогнозувати небажані взаємодії лікарських речовин різних фармакологічних груп та передбачувати виникнення хімічної та фармакологічної несумісності.

**Основні поняття:** Фармацевтична взаємодія, Фізико-хімічна взаємодія, Фармакокінетична взаємодія.

**Обладнання:** згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

**Навчальний час: 1,0**

## **План**

### **I. Організаційний момент.**

### **II. Контроль опорних знань**

#### **2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць):**

Вимоги до теоретичних знань: У практичній медицині досить часто використовують кілька лікувальних препаратів одночасно. Під взаємодією ліків розуміють зміну ефекту одного або кількох препаратів при одночасному або попередньому застосуванні іншого медикаменту. При цьому взаємодія лікарських препаратів може бути терапевтично доцільною або терапевтично необґрунтованою, що розуміється як несумісність лікувальних засобів. При терапевтично доцільній взаємодії можна посилити терапевтичну дію або знизити побічні ефекти та ускладнення.

При несумісності ліків спостерігається втрата або порушення ефекту медикаментів, або посилення їх побічної чи токсичної дії.

Взаємодію лікарських препаратів можна поділити на фізико-хімічну, фармацевтичну та фармакологічну.

Фізико-хімічна взаємодія – безпосередня взаємодія між лікарськими речовинами, що мають хімічну або фізичну природу (фізична - адсорбція; хімічна - молекули лікарської речовини реагують між собою, утворюючи нові речовини). Реакції хімічної взаємодії – окиснення, нейтралізація, заміщення.

Фармацевтична взаємодія може виникати ще до введення ліків в організм. Так, у процесі виготовлення лікарських препаратів або їх зберігання, а також при змішуванні в одному шприці або в інфузійній системі внаслідок взаємодії компонентів суміші настає така зміна, в результаті якої вихідна активність препаратів знижується або втрачається, або утворюються токсичні властивості. Крім того, при неправильних прописах у рецептах внаслідок хімічної взаємодії можуть утворюватися осадки, змінюватися колір, запах, консистенція та ін.

Фармацевтична несумісність можлива також при виготовленні та зберіганні комбінованих препаратів.

Фармакологічна взаємодія виникає після введення лікарських препаратів в організм і може бути пов'язана зі змінами фармакокінетики та фармакодинаміки ліків. До фармакологічної взаємодії належать також випадки зміни ефектів препаратів, пов'язані з фізико-хімічними та хімічними взаємодіями в середовищах організму хворого.

Взаємодією лікарських засобів називається зміна ефективності та безпеки одного лікарського засобу при одночасному або послідовному його застосуванні з іншим лікарським засобом, а також ксенобіотиками, їжею, алкоголем, курінням. До клінічно значущих відносять взаємодії лікарських засобів, що змінюють ефективність і безпеку фармакотерапії.

### **Види взаємодії лікарських засобів**

За механізмом виникнення взаємодія лікарських засобів буває фармакокінетичною і фармакодинамічною.

Фармакокінетична взаємодія – це вплив одного лікарського засобу на фармакокінетичні процеси (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення) іншого. Результат фармакокінетичної взаємодії - зміна концентрації лікарських засобів в плазмі крові, а отже, і на специфічних молекулах-мішенях лікарських засобів (рецепторах тощо). Всі види фармакокінетичної взаємодії ліків мають спільну характерну рису – зміну біодоступності препарату, тобто кількості лікарського засобу, що потрапляє в ділянку специфічного рецептора, або часу його знаходження в ділянці рецептора.

Фармакодинамічна взаємодія – це вплив одного лікарського засобу на процес утворення та реалізацію фармакологічного ефекту іншого, при цьому концентрація лікарського засобу в плазмі крові може не змінюватися.

### **Дидактичні одиниці:**

- фізико-хімічна взаємодія;
- фармацевтична взаємодія;
- фармакокінетична взаємодія;
- фармакодинамічна взаємодія.

### *Відповісти на питання:*

1. Фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів.
2. Взаємодія лікарських засобів з рослинними компонентами.
3. Взаємодія лікарських засобів з етиловим спиртом
4. Види лікарських взаємодій.
5. Поняття про хімічні несумісності.
6. Поняття про фармакологічні несумісності.
7. Фізико-хімічні реакції лікарських речовин при фармацевтичній взаємодії.

### *Вирішити тести:*

1. До якого часу не приділяли уваги способу виготовлення лікарських препаратів як фактору, який впливає на ефективність лікарських препаратів?
  - A. до 60-х років XX століття
  - B. до 60-х років XVIII століття
  - C. до 60-х років XVII століття
  - D. до 60-х років XIX століття
  - E. до 60-х років XVI століття

2. У Фармакопеї для визначення кінетики вивільнення лікарських речовин з пролонгованих лікарських форм використовують середовища:
- A. кислотні;
  - B. лужні;
  - C. буферні;
  - D. воду очищену;
  - E. хлороформні.
3. Провізору необхідно замовити компоненти для приготування пасти Лассара. Які компоненти входять в даний лікарський препарат
- A. Цинку оксид, вазелін, ланолін, крохмаль, цинку сульфат
  - B. Цинку сульфат, тальк, вазелін, каолін, новокаїн
  - C. Цинку оксид, крохмаль, кислота саліцилова, вазелін
  - D. Цинку саліцилати, кислота борна, вісмуту субнітрат, вазелін
  - E. Цинку сульфат, магнію хлорид, кислота лимонна, вазелін
4. Фактори, що впливають на мікробіологічне забруднення лікарських речовин:
- A. допоміжні речовини
  - B. вид лікарської форми н шляху введення
  - C. технологічна схема виробництва
  - D. матеріальні втрати вироб
  - E. відповідність правилам GMP
5. Фармацевт готує мазь для носа, що містить ефедрину гідрохлорид. Як повинен фармацевт ввести ефедрину гідрохлорид у водно-емульсійну основу мазі?
- A. Розчинити у мінімальній кількості води очищеної.
  - B. Розчинити у спирті етиловому.
  - C. Подрібнити зі спиртом або з ефіром.
  - D. Подрібнити з гліцерином.
  - E. Насипати тонким шаром на поверхню води.
6. Фармацевт готує порошок, до складу якого входить вісмуту нітрат основний і магнію оксид, що виписані в рівних кількостях . Вкажіть раціональну технологію:
- A. Затирають пори ступки індиферентною речовиною, додають суміш вісмуту нітрату основного і магнію оксиду
  - B. Затирають пори ступки всією кількістю магнію оксиду, додають вісмут нітрат основний, змішують
  - C. Затирають пори ступки рівною кількістю вісмуту нітрату основного і магнію оксидом, які разом додають в ступку
  - D. Затирають пори ступки вісмуту нітрату основним, додають весь магній оксид
  - E. Затирають пори ступки невеликою частиною магнію оксиду, додають вісмуту нітрат основний і залишок магнію оксиду



7. Фармацевт готує робоче місце до роботи. Вкажіть яким розчином необхідно обробити стіл
- A. Розчином хлораміну 1%
  - B. Спиртом етиловим
  - C. Розчином хлораміну 0,5%
  - D. Розчином хлоргексидину
  - E. Спирто – ефірною сумішшю
8. Фармацевт для введення водорозчинних речовин в склад мазі розрахував воду з ланоліну водного. Яку кількість води містить 5 г ланоліну
- A. 1мл
  - B. 1,5мл
  - C. 2мл
  - D. 2,5мл
  - E. 3мл
9. Фармацевт приготував порошки з гігроскопічними речовинами. Які капсули потрібно використати для упаковки:
- A. Парафіновані
  - B. Картонні
  - C. Паперові
  - D. Целофанові
  - E. Напівпергаментні
10. Фармацевт приготував порошки з речовинами, які легко вивітрюються. Які капсули потрібно використати для упаковки:
- A. Парафіновані
  - B. Картонні
  - C. Паперові
  - D. Целофанові
  - E. Напівпергаментні

### III. Формування професійних вмінь, навичок:

#### 3.1. зміст завдань:

Виконайте індивідуальне завдання, поставлене викладачем:

Використовуючи літературу, заповніть таблицю:

Етап ФК	Механізм	Приклад	Результат
Всмоктування	Утворення хелатних сполук і комплексів	Тетрациклін і антацидні препарати (кальцію, магнію, алюмінію)	Зменшення антибактеріальної дії
Розподіл			
Біотрансформація			
Екскреція			

#### 3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 5

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання в робочому зошиті.

**3.3. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

**3.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо :**

1. Фармацевт приготував порошки які містять ментол і тимол. Які капсули потрібно використати для упаковки:

- A. Прості
- B. Пергаментні
- C. Парафінові
- D. Целофанові
- E. Вощені

2. Фармацевт приготував складний порошок з речовинами, прописаними в різних кількостях. Вкажіть правильну послідовність приготування, яка забезпечує однорідність змішування:

- A. Затирають пори ступки сильнодіючою речовиною, потім додають лікарські речовини від «меншого до більшого»
- B. Затирають пори ступки речовиною, прописаною в меншій кількості, потім додають лікарські речовини від «меншого до більшого»
- C. Затирають пори ступки речовиною, прописаною в більшій кількості, частину вибирають, потім додають лікарські речовини від «меншого до більшого»
- D. Затирають пори ступки речовиною, прописаною в меншій кількості, потім змішують інгредієнти в порядку їх прописування в рецепті
- E. Затирають пори ступки отруйною речовиною, потім змішують з речовинами загального списку

3. Хвора Д., 55 років страждає на ІХС, не може приймати ізосорбиду динітрат з приводу значного головного болю. Для адекватного лікування лікар призначив ретардний нітрат із сучасною галеновою структурою. Який це препарат?

- A. Олікард.
- B. Кардикет
- C. Нитросорбид
- D. Молсидомін
- E. Триметазидин.

4. Хвора Л., 56 років страждає на гіпертонічну хворобу. Постійно приймає ніфедипин. Скаржить на потребу в прийомі препарату 3-4 рази на добу для ефективного контролю АТ. Яку форму цього препарату можна порадити хворій для більш простого прийому препарату з тією ж ефективністю?

- A. Таблетки, вкриті оболонкою.
- B. Краплі.
- C. Ретардна форма.

- D. Капсули.  
E. Ін'єкційний розчин.
5. В чому готують мазь, що містить ментол і ефедрину гідрохлорид на вазеліноланоліновій основі. Вкажіть правильну послідовність введення лікарських речовин в основу.
- A. Спочатку розчиняють в основі ментол, потім емульгують водний розчин ефедрину гідрохлориду  
B. Подрібнюють обидва компоненти зі спиртом, а потім з частиною розтопленої основи.  
C. Спочатку розчиняють в основі ефедрину гідрохлорид, а потім ментол.  
D. Подрібнюють обидва компоненти з водою очищеною, а потім емульгують основою.  
E. Обидва компоненти розчиняють при розтопленні вазеліну і ланоліну
6. Фармацевт готує мазь для носа, що містить ефедрину гідрохлорид. Як повинен фармацевт ввести ефедрину гідрохлорид у водно-емульсійну основу мазі?
- A. Розчинити у спирті етиловому.  
B. Розчинити у воді очищеній.  
C. Подрібнити зі спиртом або з ефіром.  
D. Подрібнити з гліцерином.  
E. Насипати тонким шаром на поверхню води.
7. Фармацевт готує мазь на вазеліні. Яку речовину він використає для зниження температури плавлення основи?
- A. Олія вазелінова  
B. Жир свинячий  
C. Бутанол  
D. Хлороформ  
E. Етанол
8. Фармацевт при приготуванні порошків використав спирт для подрібнення однієї з речовин. Вкажіть цю речовину:
- A. Анальгін  
B. Протаргол  
C. Фенілсаліцилат  
D. Глюкоза  
E. Сірка
9. Який метод відносяться до методів *in vivo*?
- A. прямої дифузії через мембрану  
B. на ізольованих органах  
C. хроматографічний  
D. тест «розчинності»  
E. агарових пластинок
10. Який метод не відносяться до методів *in vitro*?
- A. агарових пластинок

- В. на шурах
- С. тест «розчинності»
- Д. прямої дифузії через мембрану
- Е. хроматографічний

#### **IV. Підведення підсумків**

### **Список рекомендованої літератури**

#### **Основна література:**

1. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

#### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.