

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.»

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

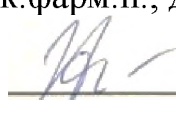
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Практичне заняття №2 Тема: **«Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.»**

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

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

Мета заняття: формування знань, умінь, практичних навичок з вивчення впливу ступеня подрібнення стрептоциду і поліморфних модифікацій цинк-інсуліну на швидкість їх вивільнення з відносною лікарською формою.

Основні поняття: поліморфізм, агрегатний стан, оптична активність, розчинність, поверхневий натяг, аморфна модифікація.

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:

Під фізичним станом лікарських речовин розуміють:

- Ступінь подрібнення або дисперсність (величина частинок) лікарських речовин;
- Поліморфізм лікарських речовин;
- Агрегатний стан (аморфність, кристалічність, форма і характер кристалів);
- Фізико-хімічні властивості (рН, розчинність, оптична активність, електропровідність, температура плавлення);
- Поверхневі властивості лікарської речовини (поверхневий натяг, фільність і т. д.);
- Ступінь чистоти (вид і кількість забруднень, у тому числі наявність мікроорганізмів, алергенів, в'язучих речовин та ін.).

Фізичний стан лікарських речовин впливає на стабільність лікарського препарату в процесі зберігання, терапевтичну ефективність, швидкість всмоктування, розповсюдження та виведення його з організму.

Найбільш суттєво впливають на фармакотерапію ступінь подрібнення і поліморфізм лікарських речовин.

Подрібнення лікарських речовин - це найбільш проста, але в той же час одна з найбільш важливих технологічних операцій, виконувана фармацевтом при приготуванні різних лікарських форм. Дисперсність лікарської речовини впливає не тільки на сипучість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування. Особливо важливо відзначити те, що від розміру часток залежить швидкість і повнота всмоктування лікарської речовини, а також його концентрація в біологічних рідинах, головним чином в крові, при будь-яких способах його призначення у вигляді різних лікарських форм.

Наприклад, в таблетках, що розпалися в шлунку, величина частинок значно перевершує розмір часток порошку, внаслідок чого і концентрація діючої речовини після прийому таблетки нижче, ніж після прийому порошку. Величина часток лікарських засобів в мікстуру, суспензіях, емульсіях і лінімент є однією з головних характеристик цих лікарських форм.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

Вплив величини частинок на терапевтичну активність вперше було доведено для сульфаніламідних, а потім стероїдних препаратів, а також похідних фурану, кислоти саліцилової, антибіотиків і в даний час - для протисудомних, знеболюючих, сечогінних, протитуберкульозних, антидіабетичних і кардіотонічних засобів. Так, встановлено, що при використанні мікронізованого сульфадіазину його максимальна концентрація в крові людей досягається на 2:00 раніше, ніж при його призначенні у вигляді порошку звичайної ступеня подрібнення. При цьому максимальні концентрації сульфадіазину в крові виявляються на 40% вище, а загальна кількість речовини, що всмокталася - на 20% більше. Препарат кальциферол здатний всмоктуватися і надавати лікувальну дію тільки тоді, коли розмір частинок менше 10 мкм.

При зменшенні часток гризеофульвіну з 10 до 2, 6 мкм різко зростає його всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що дозволяє в два рази знизити його терапевтичну дозу. Отримуючи молекулярну ступінь дисперсності гризеофульвіну в полівінілпіролідон, вдалося збільшити в 7-11 раз біологічну доступність цього антибіотика навіть порівняно з мікронізованою формою лікарської речовини. Тому промисловість випускає таблетки мікронізованого гризеофульвіну, дигоксину, кислоти ацетилсаліцилової.

Вплив ступеня подрібнення на процес всмоктування особливо яскраво проявляється в мазях і супозиторіях, приготовлених на одній і тій же основі, але з використанням фракцій лікарської речовини, розмір часток якого помітно відрізняється.

Наприклад, А. І. Тенцова встановила, що вивільнення сульфаніламідів, преднізолону, гідрокортизону, саліцилової кислоти з мазей і їх всмоктування через шкіру знаходяться в прямій залежності від розмірів часток. В. М. Грецький довів, що стрептоцид, норсульфазол, анестезин, подрібнення до 5-18 мкм, всмоктуються з мазей через шкіру кроликів в значно більших кількостях по зрівнянню з речовинами, подрібненими до 150-180 мкм.

Однак вибір ступеня подрібнення лікарської речовини повинен бути науково обґрунтований. Не можна вважати прагнення отримати в кожному випадку мікронізований порошок, оскільки в ряді ситуацій різке зменшення розмірів частинок лікарської речовини може викликати інактивацію речовини, швидке виведення його з організму або може проявитися небажану (токсичну) дію на організм, а також зниження стабільності препарату. Зокрема, з різким збільшенням ступеня дисперсності пеніциліну та еритроміцину знижується їх протимікробна активність при пероральному прийомі. Це пояснюється посиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням їх стабільності в присутності харчових соків, а також збільшенням поверхні контакту лікарської речовини з біологічними рідинами.

Тому необхідна суворе регламентація розмірів частинок речовини при розробці аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарські препарати.

Таким чином, лікарська речовина в лікарському препараті повинно мати оптимальну ступінь подрібнення, від якої залежить його біодоступність.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

Великий вплив на терапевтичну активність лікарських засобів надають також поліморфні модифікації.

Поліморфізм (від грецьких слів «poli» - багато, «morphē» - форма) - це здатність хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від одного класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями.

Відомо, що поліморфні модифікації утворюють більшість хімічні і в тому числі лікарські речовини. З часу відкриття поліморфізму вуглецю Деві (1809) (графіт, вугілля і алмаз) докладно вивчені переходи одних поліморфних модифікацій в інші. Як підкреслюється дослідженнями, хімічний склад залишається незмінним, що і приймається в основному за оцінку якості. Огляд робіт з дослідження поліморфізму в лікарських речовинах представлений в працях А. І. Тенцовой, Халеблейна, Буше, Халабала.

Частинки лікарських речовин в порошкоподібному твердому стані мають різну будову (кристалічна або аморфна), яке залежить від особливостей молекулярної структури того чи іншого речовини. Електронно-мікроскопічне дослідження показали, що лікарські речовини в більшості випадків мають кристалічну структуру внаслідок фіксованого розташування атомів в молекулі і спрямованого росту кристалів в певних умовах в процесі кристалізації. Аморфний стан зустрічається рідше. Будь-який лікарський речовина в відповідних умовах (розчинник, температура, тиск та інші) кристалізується в певній системі і володіє певними фізико-хімічними характеристиками (розчинність, температура плавлення, питома поверхня, міцність, форма і розмір часток і ін.). При зміні умов речовина кристалізується в іншій системі і володіє іншими фізико-хімічними характеристиками, а відповідно, та іншими показниками біологічної доступності. Такі фізичні характеристики порошоків в існуючій АНД, як «кристалічний», «дрібнокристалічний», «аморфний», «легкий порошок», є достатніми для технологічного процесу, але для виявлення їх впливу на терапевтичну активність потрібні більш точні визначенні, які дає кристалохімія.

Існує сім кристалографічних систем (сингоній) - моноклінна, диклінна, тригональна, тетрагональна, гексагональна, ромбічна, кубічна, кото-які служать для ідентифікації лікарських речовин. І. Я. Андронік і Ф. В. Бабіля видали атлас дифрактограм кристалічних лікарських речовин і розробили інформаційно-пошукову систему для ідентифікації кристалічних лікарських речовин по їх дифракційними спектрами. Використання атласу і автоматизованої системи пошуку дозволяють прискорити ідентифікацію лікарських речовин.

Освіта різних поліморфних модифікацій може відбуватися і в рідких, і в м'яких лікарських формах (наприклад, при заміні розчинників; при введенні в рідкі або м'які лікарські форми різних допоміжних речовин; при сушки, очищення, приготування лікарських препаратів і в процесі їх зберігання).

Явище поліморфізму серед лікарських речовин характерно для саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів. Для більшості модифікацій

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

немає спеціальних назв і їх позначають літерами а, (З і т. Д. Або цифрами I, II, III і т. Д.

Прикладів поліморфних модифікацій лікарських засобів безліч. Так, зустрічаються дві поліморфні модифікації кислоти ацетилсаліцилової, одна з яких біологічно активніше інший в 1,5 рази. У левоміцетину чотирьох поліморфні форми, з них 100% -ної активності володіє одна, у фенобарбіталу - одинадцять, у тестостерону - шість і т. Д. Аморфна модифікація також відрізняється за своїми властивостями від кристалічної. Наприклад, новобіоцин існує в кристалічній і аморфній модифікаціях. Аморфна форма розчиняється в 10 разів швидше кристалічної.

Облік і раціональне використання явищ поліморфізму лікарських речовин виключно важливі в фармацевтичній і медичній практиці. Поліморфні модифікації одного і того ж речовини характеризуються різними константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю, що в кінцевому підсумку і визначає як стабільність речовини, так і його фармакологічну активність.

Особливе значення має розчинність різних поліморфних модифікацій, так як від неї залежить абсорбція (всмоктування) лікарських речовин.

Процес розчинення також впливає на ефективність лікарських препаратів.

Лікарська речовина як дисперсна фаза безсумнівно взаємодіє з рідиною, тобто з дисперсійним середовищем. При цьому відбувається та чи інша хімічна реакція, відповідальна за зміну біологічної активності речовин.

Рідини класифікують на полярні, напівполярні й неполярні. Залежно від хімічної природи лікарської речовини і розчинника, енергії взаємодії в рідких лікарських формах утворюються іонні, молекулярно-дисперсні системи або грубодисперсні суспензії. У процесі приготування можуть спостерігатися екзо- або ендотермічні явища, контракція. Все це необхідно враховувати при приготуванні рідких лікарських форм, науково обґрунтовуючи технологічні прийоми і склад лікарського препарату.

Розчинність речовин залежить великою мірою від їх поверхневих властивостей, у тому числі від ступеня їх подрібнення. Значна відмінність у величині частинок лікарської речовини може призвести до неоднакової швидкості всмоктування і вмісту в біологічних рідинах одного й того ж препарату, а отже, до можливої його клінічної нееквівалентності.

Зазвичай більш розчинні речовини швидше вивільнюються з лікарських форм, швидше всмоктуються, швидке проявляють лікувальну дію. У той же час для пролонгування дії більш придатні важкорозчинні лікарські речовини. Щоб отримати такі лікарські речовини, іноді створюють середовище, в якій препарат не розчиняється. Наприклад, при призначенні розчину естрадіолу бензоату в маслі препарат надає терапевтичний ефект протягом трьох діб, а при введенні його у вигляді водяної суспензії - близько трьох тижнів.

Розчинність лікарських речовин може змінюватися в залежності від способів їх перекристалізації, а в готових лікарських засобах - від наявності використовуваних допоміжних речовин і технології лікарських форм. На

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

розчинність лікарських речовин в лікарських препаратах впливає і вибір лікарської форми. Так, при використанні дуже важко розчинних лікарських речовин у разі перорального їх призначення раціональної лікарської формою є тонка суспензія. Такі лікарські речовини найкраще назначати у вигляді еластичних капсул, заповнених суспензією.

Особливо значний вплив на розчинність лікарських препаратів надає вибір допоміжних речовин - солюбілізаторів, співрозчинників, поверхнево-активних препаратів, що в свою чергу може підвищити ефективність препарату. Це підтверджує необхідність спрямованого використання допоміжних речовин, а також вибору технологічного способу отримання лікарських форм.

Існує кілька шляхів підвищення розчинності важкорозчинних речовин і тим самим біодоступності.

1. За допомогою солюбілізації, яка визначається як процес мимовільного переходу в стійкий розчин з допомогою ПАР нерозчинних або важкорозчинних в даному розчиннику сполук. У вітчизняній літературі цей процес ще називається колоїдним або пов'язаною розчинністю.

2. З використанням індивідуальних або змішаних розчинників (бензилбензоат, спирт бензиловий, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, етилцелюлоза, димексид, гліцерин та ін.).

3. З використанням гідротропи, яка забезпечує отримання гідрофільних комплексів з органічними речовинами, що містять електронодонорні заступники - полярні радикали. Прикладами гідротропні речовин можуть служити натрію саліцилат, натрію бензоат, гексаметилентетрамін, новокаїн, антипірін, сечовина, гліцерин, амінокислоти, оксикислоти, протеїни та ін.

4. Шляхом утворення солей і комплексів:

а) важкорозчинні речовини: підстави, кисла форма сполук у лузі або з натрію гідрокарбонатом переходить в легкорозчинну сіль. Таким чином можна перевести в розчинні сполуки фенобарбітал, норсульфазол, стрептоцид, осарсол та інші речовини;

б) отримання водних розчинів йоду з допомогою легкорозчинних комплексів йоду з йодидами лужних металів;

б) для отримання водних розчинів поліенових антибіотиків (ністатину, леворин і ін.) використовують полівінілпіролідон, з яким вони утворюють комплексні сполуки, де нерозчинний у воді речовина і солюбілізатор пов'язані координативної зв'язком. Ці комплекси добре розчинні у воді. Розпочаті в цьому напрямку наукові дослідження дозволяють розкривати нові закономірності щодо «лікарська речовина - допоміжна речовина» в складних фізико-хімічних системах, якими є лікарські препарати.

5. Синтетичний шлях - введення в структуру молекули гідрофільних груп: -ОН; -COOH; -CH₂-COOH; -CH₂OH. Приклад: унітіол.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив роблять також їх оптичні властивості. Серед оптичних ізомерів немає хімічної відмінності, але кожен з них обертає площину поляризаційного променя в певному напрямку. Незважаючи на те що хімічний аналіз повністю підтверджує

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

наявність одного і того ж речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не будуть терапевтично еквівалентні.

При всмоктуванні препарату в шлунково-кишковому тракту велику роль відіграє ступінь іонізації речовини. Залежно від концентрації водневих іонів лікарської речовини можуть бути в іонізованій або неіонізованій формі. Показник рН впливає також на розчинність, коефіцієнт розподілу лікарських речовин, мембранний потенціал і поверхневу активність.

Безводні лікарські речовини і кристалогідрати мають різну розчинність, що призводить до змінення їх фармакологічної дії. Наприклад, швидше розчиняються безводні форми кофеїну, ампіциліну, теофіліну в порівнянні з їх кристалогідрату, а відповідно, і швидше всмоктуються.

Дидактичні одиниці:

- Ступінь подрібнення або дисперсність
- Поліморфізм лікарських речовин;
- Агрегатний стан
- Фізико-хімічні властивості
- Поверхневі властивості лікарської речовини
- Ступінь чистоти

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

Відповісти на питання:

1. Біофармація як наукова дисципліна і її значення при розробці складу і технології лікарських форм.
2. Історія розвитку біофармації.
3. Основні поняття і терміни біофармації.
4. Основні завдання біофармації на сучасному етапі та їх роль для практичної охорони здоров'я.
5. Фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність лікарських засобів.
6. Фізичний стан лікарських і допоміжних речовин в лікарських формах і їх вплив
7. Поняття фізичний стан. Які параметри розуміють під фізичним станом.
8. Подрібнення лікарських речовин.
9. Вплив величини частинок на терапевтичну активність.
10. Поліморфізм та поліморфні модифікації.
11. Шляхи підвищення розчинності важкорозчинних речовин і тим самим біодоступності.

1. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:

- А. Димедрол
- В. Вазелін

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 7

- C. Спермацет
 - D. Ментолову олію
 - E. Сірка
2. Послідовність сплаву компонентів мазевих основ здійснюється:
- A. у порядку зростання температури плавлення;
 - B. у порядку зменшення температури плавлення;
 - C. в першу чергу вуглеводневі основи, потім жирові;
 - D. в першу чергу жирові, потім вуглеводневі основи;
 - E. компоненти основи розчиняють при нагріванні в жирних або мінеральних маслах.
3. При виготовленні мазі з протарголом фармацевт допустив помилку при введенні інгредієнту в основу. Як потрібно ввести протаргол в основу?
- A. Розтерти з гліцерином, потім з водою
 - B. Розтерти в ступці з вазеліном
 - C. Розтерти з вазеліновим маслом
 - D. Розтерти в ступці з ефіром
 - E. Розтерти з ланоліном
4. При виготовленні присипки фармацевт подрібнив цю речовину зі спиртом. Вкажіть речовину, яка важко подрібнюється:
- A. Стрептоцид
 - B. Міді сульфат
 - C. Цукор
 - D. Глина біла
 - E. Тальк
5. При приготуванню порошків з цією речовиною фармацевт використав окремі терези, окрему ступку та окреме робоче місце. Вкажіть речовину для якої характерна така технологія:
- A. Сірка
 - B. Брильянтовий зелений
 - C. Міді сульфат
 - D. Біла глина
 - E. Тальк
6. Скільки необхідно взяти вазеліну, щоб приготувати 40,0 10 % стрептоцидової мазі?
- A. 10,0
 - B. 20,0
 - C. 36,0
 - D. 35,0
 - E. 40,0
7. Скільки необхідно взяти вазеліну, щоб приготувати 50,0 10 % стрептоцидової мазі?
- A. 10,0
 - B. 20,0
 - C. 35,0

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

D. 30,0

E. 45,0

8. До фармацевтичних факторів відноситься все, за винятком:
- A. фармацевтичної технології;
 - B. фізико-хімічних властивостей;
 - C. ступеня дисперсності і поліморфізму лікарської речовини;
 - D. виду лікарської форми та способу введення;
 - E. сипучості.
9. Скільки необхідно взяти води очищеної для приготування 50,0 2 % агарового гелю?
- A. 50мл
 - B. 45мл
 - C. 49мл
 - D. 40мл
 - E. 48мл
10. Скільки необхідно взяти емульгатора І для приготування 100,0 емульсійної основи?
- A. 1,0
 - B. 2,0
 - C. 5,0
 - D. 7,0
 - E. 10,0

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання №1

Встановити вплив ступеня дисперсності стрептоцида на процес його вивільнення з мазей методом «агарових пластинок».

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання №1

Вивчення впливу ступеня подрібнення речовини на процес всмоктування зручно визначати для мазей або супозиторіїв, приготованих на одній і тій же основі, застосовуючи фракції лікарської речовини, величина частинок яких помітно відрізняється.

Метод прямої дифузії в агаровий гель, відомий під назвою «агарових пластинок», заснований на утворенні забарвлених продуктів лікарських речовин з реактивами.

Об'єктами дослідження служать 10% стрептоцидові мазі з різним ступенем подрібнення стрептоциду:

мазь № 1 - діаметр частинок стрептоциду (d_s) = 0,1 мм;

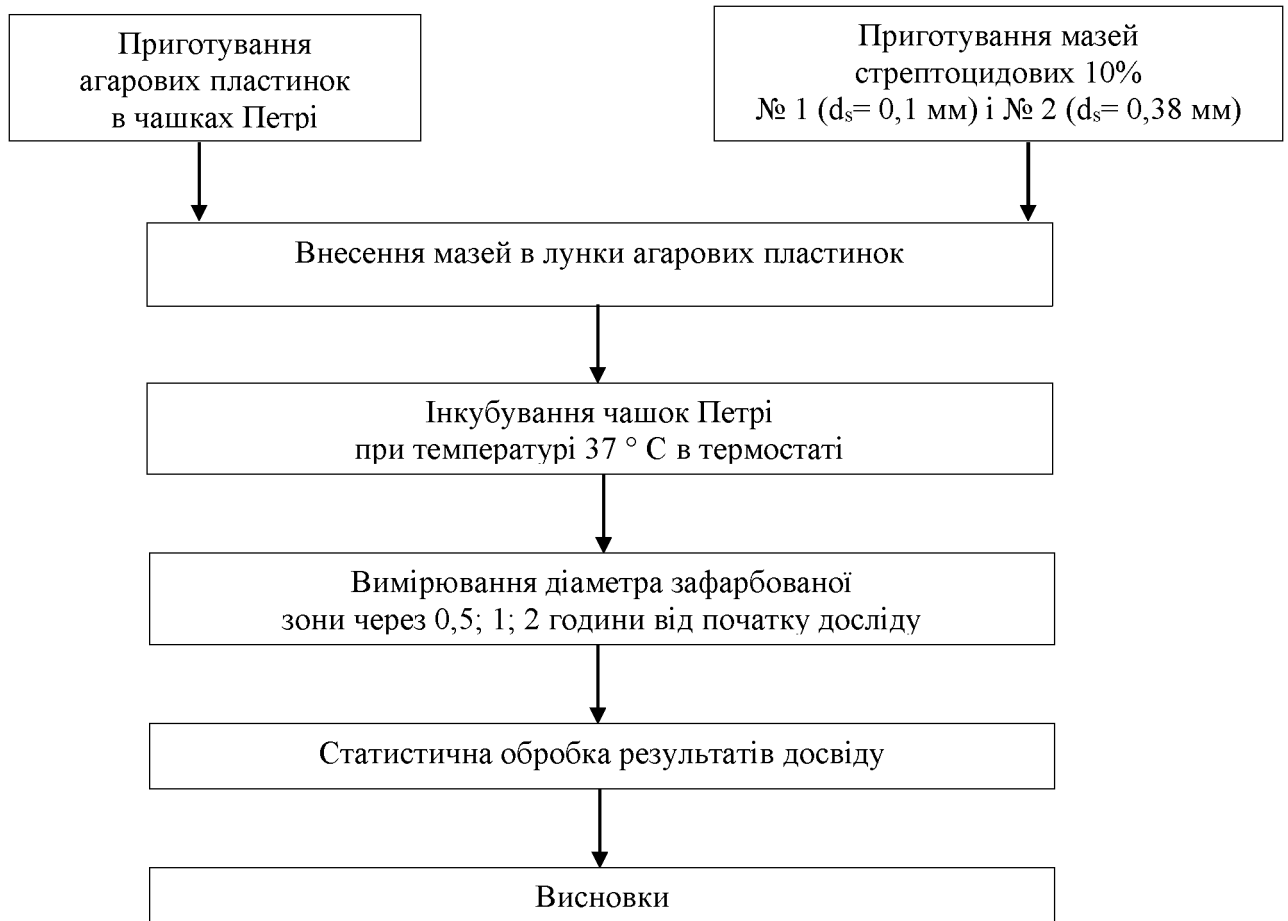
мазь № 2 - діаметр частинок стрептоциду (d_s) = 0,38 мм.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 1 (додаток 1).

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 9

Додаток 1

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ СТУПЕНЯ ДИСПЕРСНОСТІ СТРЕПТОЦИДУ НА ПРОЦЕС ЙОГО ВИВІЛЬНЕННЯ З МАЗЕЙ МЕТОДОМ «АГАРОВИХ ПЛАТИНОК»



Приготування гелю і агарових пластинок

Агаровий гель готують 2% концентрації в попередньо стерованому скляному стакані, щільно закритому кришкою. Подрібнений агар (ГОСТ 6470 - 53) зливають водою очищеною і залишають на 30 хв для набухання.

Набряклий агар нагрівають до кипіння, доводять до необхідної маси і до теплого гелю додають 5% реактиву Ерліха. Склад реактиву Ерліха: п-диметиламінобензальдегіду 0,5 г, концентрованої кислоти хлороводневої і етанолу 95% по 15 мл, н-бутанолу 90 мл.

Приготований агаровий гель розливають в чашки Петрі (діаметр 98-100 мм, висота 20 мм), які розставляють на столі, попередньо вивірений по горизонтальному рівню за допомогою ватерпаса. Агар розливають в чашки двома порціями по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції агару на її поверхню в кожену чашку поміщають три циліндри з нержавіючої сталі або скла (зовнішній діаметр 8 мм, висота до 10 мм) і заливають другий шар агару. Після застигання агару циліндри обережно виймають.

Технологія мазей

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

Для отримання фракцій різного ступеня дисперсності 50 г стрептоциду просівають через набір сит, відділяючи частинки розміром 0,38 мм. Стрептоцид з частинками менше 0,38 мм додатково подрібнюють в ступці з 95% спиртом протягом 10 хв і просівають через сита, відбираючи фракцію з розміром частинок 0,1 мм.

Мазі готують 10% концентрації з використанням будь-якої наявної мажевої основи (наприклад, вазеліну), частина якої попередньо підплавляють і змішують з певною фракцією стрептоциду. Щоб уникнути небажаного подальшого подрібнення частинок дисперсної фази, мажеву основу підплавляють і змішують з речовиною, використовуючи пропелерну мішалку (1500 об / хв).

При відсутності пропелерної мішалки мазь можна приготувати таким чином: в ступку поміщають стрептоцид з певним розміром частинок і змішуючи за правилом Дерягина з половинною кількістю розплавленої основи, а потім додають решту нерозплавленої основи і перемішують.

Визначення швидкості вивільнення лікарських речовин з мазей

Мазі, що містять лікарську речовину з різною ступеню дисперсності, поміщають в лунки двох чашок з агаром. Чашки нумерують або вказують ступінь подрібнення. Мазь в лунки вносять за допомогою скляної палички, здійснюючи контроль за тим, щоб був хороший контакт з агаром. Чашки поміщають в термостат з тим температур 37 ° С.

Лікарська речовина, вивільняючи з мазі, дифундує в агарових гель, взаємодіючи з реактивом Ерліха і утворюючи забарвлену зону. Через 0,5; 1; 2 години за допомогою лінійки вимірюють діаметр забарвленої зони. У разі утворення еліпса вимірюють більший і менший діаметр і визначають середнє значення діаметра зафарбованої зони.

Статистичну обробку отриманих результатів проводять за методом Монцевичюте-Ерінгене.

Помилку середнього арифметичного обчислюють за формулою:

$$m = \pm \Sigma a \cdot k,$$

де m - помилка середнього арифметичного діаметрів зафарбованих зон;

Σ - сума;

a - цифрові значення відхилень діаметрів зон від середнього арифметичного зі знаком «плюс» чи «мінус»;

k - величина, що залежить від числа варіантів, тобто кількість дослідів (n) для кожного зразка мазі (табл. 1).

Приклад розрахунку

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

Мазь № 1. ($d_s = 0,1$ мм).

1 час

$d_1 = 20$ мм

$d_2 = 20$ мм $d_{cp} = \frac{20+20+21}{3} = 20,3$ (мм)

$d_3 = 21$ мм

№ опыта	a
1	$20,3 - 20 = +0,3$
2	$20,3 - 20 = +0,3$
3	$20,3 - 21 = -0,7$

$a = | + 0,3 | + | +0,3 | + | - 0,7 | = 1,3$ (значення « a » сумуються без урахування алгебраїчних знаків);

$m = 1,3 * 0,29004 = 0,38$;

$d = 20,3 \pm 0,38$ (мм).

Отримані дані внесіть в табл. № 1.

Таблиця 1

ДИФУЗИЯ СТРЕПТОЦИДУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ДИСПЕРСНОСТІ З МАЗЕЙ

Мазь	Діаметр зафарбованої зони, мм		
	0,5 години	1 година	2 години
№1			
№2			

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив ступеня дисперсності стрептоциду на його вивільнення.

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. В якому році були відкриті поліморфні модифікації вуглецю?

A. 1756 р

B. 1801 р

C. 1809 р

D. 1811 р

E. 1821 р

2. 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

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 12

Е. аморфність

3. Фармацевт готує мазь суспензійного типу. Яка речовина добре розчинна у воді, але в склад дерматологічних мазей вводиться по типу суспензії:

А. Новокаїн

В. Срібла нітрат

С. Резорцин

Д. Калію йодид

Е. Натрію бензоат

4. Фармацевт готує мазь суспензійного типу. Яка речовина добре розчинна у воді, але в склад дерматологічних мазей вводиться по типу суспензії:

А. Цинку сульфат

В. Калію йодид

С. Фурацилін

Д. Кофеїн бензоатнатрію

Е. Магнію сульфат

5. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Це процес мимовільного переходу в стійкий розчин за допомогою ПАР нерозчинних або важкорозчинних у даному розчиннику”.

А. гідротопія

В. солубілізація

С. перекристалізація

Д. гідратація

Е. гідроліз

6. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Це такий фактор, коли одна і та ж 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».

А. поліморфізм

В. проста хімічна модифікація

С. ступінь іонізації речовини

Д. солубілізація

Е. гідротопія

7. Пацієнтові потрібно приготувати захисний крем. Яка речовина найбільш оберігає шкіру від дії шкідливих чинників довкілля?

А. Цинку оксид.

В. Калію бромід.

С. Магнію сульфат.

Д. Кальцію хлорид.

Е. Натрію хлорид.

8. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:

А. Вазелін

В. Спермацет

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

C. Ментолову олію

D. калій хлор

E. Сірка

9. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:

A. Вазелін

B. Спермацет

C. Ментолову олію

D. Анальгін

E. Сірка

10. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:

A. Вазелін

B. Спермацет

C. Ментолову олію

D. Новокаїн

E. Сірка

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

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №2. «Вплив фізичного стану лікарських засобів на швидкість їх вивільнення з лікарських форм.

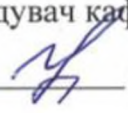
досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

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

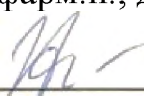
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №3 Тема: **«Вплив природи допоміжних речовин на процес вивільнення лікарських засобів з лікарських форм.»**

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: формування знань, умінь, практичних навичок з вивчення впливу природи допоміжних речовин на процес вивільнення лікарських засобів з лікарських форм.

Основні поняття: Допоміжні речовини, солюбілізатори, ПАР, емульгатори, стабілізатори, коригенти.

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:

Допоміжні речовини бувають природного, синтетичного і напівсинтетичного походження. При приготуванні лікарських форм вони можуть виконувати різні функції: розчинників, солюбілізатором, стабілізаторів основ, ПАР, загусників, емульгаторів, консервантів, коригенти, барвників і т. Д.

До таких речовин відносяться: крохмаль, глюкоза, вода очищена, спирт етиловий, вазелін, масло какао, тальк, бентоніти, аеросил, парафін, пшеничне борошно, поліетіленоксиди, різні похідні целюлози та ін.

Протягом всієї багатоміліардної історії фармації допоміжні речовини розглядалися як індиферентні речовини у фармакологічному і хімічному відношенні, що виконують роль формоутворювачем. Вони додавалися до лікарських речовин з метою придання їм відповідної форми, зручною для застосування, транспортування і зберігання. У виробництві лікарських препаратів використовувалися найбільш доступні і дешевші речовини. При цьому не враховувався вплив природи і кількості допоміжних речовин на біологічну активність лікарських речовин.

Разом з тим жоден фармацевтичний фактор не надає настільки істотного і складного впливу на дію лікарського препарату як допоміжні речовини. Біофармація вперше дала наукове обґрунтування застосуванню допоміжних речовин і показала абсолютну неспроможність емпіричного ставлення до них, успадкованого фармацією ще з далекого минулого. Дослідження в області допоміжних речовин були настільки значні і революційні, що на цьому основані деякі вчені визначили біофармація як науку, вивчаючи вплив допоміжних речовин на терапевтичну ефективність лікарських препаратів.

Завдяки біофармацевтичних робіт було встановлено, що допоміжні речовини - це не індиферентна маса, використовувана в чисто технологічному відношенні. Вони володіють певними фізико-хімічними властивостями і залежно від природи субстанції можуть підсилювати, знижувати, змінювати характер дії лікарських речовин під впливом різних причин і поєднання (комплексоутворення і адсорбції, молекулярних реакцій і так далі), в результаті

чого може різко змінюється швидкість і повнота всмоктування лікарського препарату. Взаємодія між лікарськими та допоміжними речовинами відбувається як у процесі приготування лікарських препаратів, так і в процесі їх зберігання.

Таким чином, механізм впливу допоміжних речовин на біодоступність може бути різним. Основною причиною зміни біологічної активності є хімічна взаємодія між інгредієнтами в системі «лікарська речовина - допоміжний речовини» з утворенням комплексів полімерів, міцел, асоціатів міцел, макромолекул ВМС, хемосорбції та ін. Утворювальні сполуки можуть бути досить міцними або, навпаки, легко руйнуються, характеризуватися високою поверхневою активністю або збалансованою енергією системи, посилювати чи послаблювати основну фармакологічну реакцію лікарської речовини і т. д.

Як відомо, ступінь взаємодії визначається енергією фізико-хімічної або хімічного зв'язку. Якщо зв'язок нетривка [Ван дер Вальсових сили - 4,2 кДж / моль (1 ккал / моль) або воднева зв'язок 29-42 кДж / моль (майже 7- 10 ккал / моль)], то процес може бути звернено, оскільки організм впорається з цим зв'язком за може розщепити, видозмін її, і лікарська речовина буде утилізовано.

Але якщо утворилася міцна зв'язок, ковалентний з енергією в 420-585 кДж / моль, процес може стати незворотнім, оскільки в організмі відсутні умови для руйнуючої цьому зв'язку.

Тому допоміжні речовини можуть звести до мінімуму терапевтичну дію лікарської речовини, посилити його аж до токсичного проявляється або зовсім змінити.

Наприклад, комплекс амфетаміну з карбоксиметилцелюлозою практично не всмоктується, і відповідно не забезпечується фармакологічний ефект.

Фенобарбітал в поліетиленгліколь слабо розчиняється і, як наслідок, не всмоктується. Комплекси теofilin-фенобарбітал і кальцій тетрациклінової – тяжкорозчинних з'єднання і практично не всмоктуються.

Глинисті мінерали мають адсорбційними властивостями і затримують вивільнення алкалоїдів, анестетиків, антибіотиків та інших препаратів. Магнію трисілікат і магнію оксид сприяють деструкції стероїдних гормонів. Відомі антиоксиданти натрію сульфід, бісульфід і метабісульфід, введені в буферний розчин тіаміну (рН = 3,5), руйнують його до тіазола. Вітамін D в твердих лікарських формах у присутності допоміжних речовин легко ізомеризується (талък, амонію сілікат, кальцію фосфат, кислота лимонна та ін.).

Допоміжні речовини можуть не тільки знижувати фармакологічна дія лікарських засобів, а й утворювати сполуки, які, навпаки, характеризуються високим ступенем розчинення і біодоступністю (наприклад, полівінілпіролідон з преднізолоном; полівінілпіролідон з гризеофульвіном; полівінілпіролідон з Саліциламід; сорбіт з саліцилової кислотою; норсульфазол з сечовиною). Сапоніни підсилюють процеси всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті. Натрію лаурилсульфат прискорює всмоктування пеніциліну, гризеофульвіну та ін. Виборча резорбція також є причиною змінення біологічної активності лікарських речовин. Біологічні мембрани, через які йде процес

всмоктування лікарських речовин, необхідно розглядати як складний рецепторний механізм, за допомогою якого резорбція здійснюється відповідно до закону Фіка на підставі закону дифузії, але в порядку суворої черговості та з різною швидкістю.

Черговість та швидкість резорбції визначаються різними факторами: часом прийому лікарського препарату до їжі або після їжі, видом їжі, кількістю і характером запитати рідиною, що часом доби, фізіологічним станом слизових, хімічними і фізико-хімічними характеристиками лікарських засобів та ін. Серед зазначених факторів необхідно розглянути останні при всіх інших рівних умовах. Відомо, що кращою резорбтивною здатністю володіють дисоціюють низькомолекулярні сполуки, речовини, що мають дифільної структуру з метильними, етільний, фенільними та іншими радикалами, речовини з більшою спорідненістю до Биосреда організму.

Феномен виборчої розробці наочно проілюстровані в експериментах професора А. І. Тенцовой, коли у всіх дослідах отримані результати, які свідчать про вплив коригуючих речовин (вишневого сиропу, малиновою есенції, кислоти лимонної) на швидкість всмоктування кальцію хлориду.

Іноді при певному композиційному складі допоміжні речовини стають діючими речовинами, а активні інгредієнти – допоміжними речовинами. Наприклад, маніт виконує роль наповнювачів у таблетках, а в рідких лікарських формах діє як проносне. А такі діючі речовини, як уретан, антипірін, хінін, застосовуються для солюбілізації і пролонгованого ряду лікарських речовин, змінюючи рівень фармакокінетики.

Не можна провести чіткої межі між діючою речовиною і допоміжним речовиною в лікарській формі, і тому сучасна фармацевтична наука висуває вимогу при розробці нових лікарських засобів: встановити ступінь впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність ліків. Інакше кажучи, допоміжна речовина має застосування не взагалі, а конкретно з індивідуальною субстанцією. Необгрунтоване застосування допоміжної речовини може призвести до зниження, посиленню, зміні лікувальний ефекту або повної втрати лікувальної дії лікарської речовини. У спеціальній літературі відомі приклади впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність. Наприклад, лактоза зводить до мінімуму дію ізоніазиду, але підсилює дію тестостерону, уповільнює дію барбіталу. Твін-80 підсилює абсорбцію вітамінів А, D, E.

Допоміжні речовини можуть не лише підсилювати, а й зменшувати терапевтичну дію, механічно перегороджуючи шлях до розробці лікарських речовин. У роботах, присвячених вивченню впливу допоміжних речовин, особлива увага приділяється мазеву і супозиторним основам. Так, професор І. С. Ажгіхіна вивчав вплив виду основ на фармакокінетику лікарських речовин в супозиторіях з натрію саліцилатом, кислотою ацетилсаліцилової, норсульфазолом, ефедрину гідрохлоридом, тетурамом, ізоніазидом, ПАСК, фтивазидом, фуразолідоном, бутадієном та ін. Введення навіть невеликої

кількості диметилсульфоксиду (ДМСО) різко підвищувати швидкість абсорбції діючих речовин.

У зв'язку з виробництвом нових основ змінилося уявлення про терапевтичному дії мазей. Застосування емульсійних основ забезпечує легшу дифузію лікарської речовини через шкіру і розширює можливості введення лікарських речовин як в масляну, так і у водну фази.

Наприклад, білкові препарати, гелеподібні структури, розчини ВМС ускладнюють резорбцію лікарських речовин в шлунково-кишковому тракті (альмагель).

Мазі, приготовані на вазеліні, надають поверхневу дію, так як вазелін погано проникає в шкіру і перегороджує доступ лікарської речовини до тканин (мазі сульфаніламідів, фенолів, антибіотиків та ін.).

Заміна вазелін-ланолінової основи на поліетиленгліколевій в комбінованій мазі «Левосин» дозволила в 20-80 разів підвищити її антимікробну дію. У цій мазі використаний потенціюючий ефект поліетиленгліколю-400 (ПЕГ-400) на левоміцетин, відкритий Г. С. Башур і В. І. Богданової. Виявилось, що при розчиненні левоміцетину в ПЕГ-400 чутливість різних мікроорганізмів до нього зростає (стафілококів Вуда і сінної палички в 62 рази; черевнотифозних, патогенних кишкових паличок і дизентерійних бактерій - в 8 разів).

Антимікробний спектр інших антибіотиків при застосуванні подібних основ також зростає, за винятком пеніциліну.

Згідно з біофармацевтичними і фармакокінетичними показниками допоміжні речовини повинні забезпечити всю гаму фармакологічних властивостей лікарських речовин, щоб забезпечити сучасні вимоги фармакотерапії. Головна роль допоміжних речовин зводиться до модифікації фармакокінетики лікарських речовин і тільки потім до формоутворення. Такий підхід до допоміжних речовин дозволяє більшою мірою забезпечувати селективність дії лікарських речовин і зменшувати або навіть повністю усувати побічні дії ліків. Іншими словами, науково обґрунтоване використання допоміжних речовин лежить в основі створення нових лікарських препаратів заданого типу та напрямки: для дітей, геріатричних хворих, ветеринарних цілей та ін.

Вибір допоміжних речовин проводиться на науковій і раціональній основі (економічній, естетичній та інших), тобто передбачаються їх функціональне призначення, забезпечення біодоступності, технологічні характеристики і властивості, економічність і доступність. Таким чином, різноманітність властивостей лікарських і допоміжних речовин і стрімке зростання їх асортименту зобов'язують фахівця відмовитися від спроб перетворення будь-якого допоміжного матеріалу в універсальний, застосовуваний з будь-яким лікарською речовиною.

Дидактичні одиниці:

- Допоміжні речовини

- Методи «in vitro» (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографический, тест розчинності та ін.).
- Методи «in vivo», які проводяться на лабораторних тваринах, здорових людях добровольцях, ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.

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

Відповісти на питання:

1. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм.
2. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Походження та функції допоміжних речовин.
4. Механізми впливу допоміжних речовин на біодоступність.
5. Сполуки, які утворюють допоміжні речовини та які характеризуються високим ступенем розчинення і біодоступністю.
6. Головна роль допоміжних речовин.
7. Як проводиться вибір допоміжних речовин.
8. Сучасні методи визначення ефективності лікарських препаратів.
9. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і ступеня всмоктування ліків. Визначення константи всмоктування та елімінації.

Вирішити тест

1. В рецепті виписана очна мазь із норсульфазолом-натрію. Вкажіть оптимальну мазеву основу?
 - A. Сплав вазеліну із ланоліном (9:1)
 - B. Емульсійна основа типу о/в
 - C. Сплав вазеліну із парафіном (6:4)
 - D. Сплав вазеліну із ланоліном (6:4)
 - E. Сплав вазеліну із парафіном (8:2)
2. Важливими чинниками, що впливають на вивільнення лікарських речовин з мазей і супозиторіїв, є:
 - A. структурно-механічні властивості основи;
 - B. тип основи;
 - C. вид упаковки;
 - D. спосіб зберігання;
 - E. введення активаторів всмоктування.
3. Для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільній основі, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати
 - A. 60 С
 - B. 120 С
 - C. 25 С
 - D. 50 С
 - E. 37 С

4. Фармацевт готує мазь на гідрофобній основі. Яку речовину він використовує для підвищення температури плавлення і в'язкості основи?
 - A. Ланолін безводний
 - B. Вазелін
 - C. Парафін
 - D. Нафта нафталанська
 - E. Жир свинячий
2. Для супозиторій, виготовленні на гідрофільній основі, визначають час розчинення. За ДФУ супозиторій повинні розчинятися:
 - A. на протязі 10хв
 - B. не менше 60 хв
 - C. не більше 60хв
 - D. на протязі 25хв
 - E. 40хв
3. Фармацевт готує мазь на гідрофобній основі. Яку речовину він використовує для зниження температури плавлення основи?
 - A. Гліцерин
 - B. Олія вазелінова
 - C. ПЕГ-400
 - D. Димексид
 - E. Етанол
4. Хворому необхідно приготувати мазь з ефедрину гідрохлоридом (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
5. До аптеки звернувся пацієнт, якому потрібно приготувати мазь на гідрофільній основі. Яку основу повинен використати провізор для приготування такої мазі:
 - A. Поліетиленоксидну основу
 - B. Жир гусячий
 - C. Вазелін-ланолінову основу
 - D. Вазелін
 - E. Парафін
6. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
 - A. супутні патології
 - B. стать хворого
 - C. проста хімічна модифікація
 - D. час прийому лікарського препарату
 - E. вік хворого
7. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?

- A. допоміжні речовини
 - B. стать хворого
 - C. супутні патології
 - D. час прийому лікарського препарату
 - E. вік хворого
8. До аптеки звернувся пацієнт, якому потрібно приготувати цинкову пасту. Яка особливість введення цинку оксиду?
- A. Подрібнюють з крохмалем і гліцерином
 - B. Подрібнюють з ефіром.
 - C. Подрібнюють зі спиртом.
 - D. Подрібнюють з частиною розтопленої основи.
 - E. Подрібнюють з крохмалем і розтопленою основою.
9. Фармацевт готує мазь поверхневої дії. Яку основу він повинен використати?
- A. Поліетиленоксидна основа
 - B. Мильно-гліцеринова основа
 - C. Вазелін
 - D. Основа Кутумової
 - E. Желатино-гліцеринова основа
10. Фармацевт приготував дерматологічну мазь з резорцином (до 5 %) на гідрофобній 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

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання № 1

Встановити вплив природи мазевої основи на швидкість вивільнення стрептоциду з мазей методом «агарових пластинок».

Завдання № 2

Встановити вплив природи мазевої основи на про процес вивільнення стрептоциду з мазей методом діаліза.

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання № 1

Методичні рекомендації до виконання завдання

Для кращої наочності результатів експерименту можуть бути використані мазеві основи з вираженими і слабо вираженими дифузійними властивостями.

Об'єктами дослідження слугують 10% стрептоцидові мазі, приготовані на різних основах (табл. 1).

Таблиця 1

ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

№ п/п	Мазева основа	Компоненти основи та їх концентрація, г	
1	Вазелінова	Вазеліну	100
2	Вазелін-ланолінова	Вазеліну Ланоліну безводного	70,0 30,0
3	Вазелін-ланолінова з ДМСО	Вазеліну Ланоліну безводного Диметилсульфоксиду	65,0 30,0 5,0
4	Основа Кутумової	Вазеліну Води очищеної Емульгатора Т ₂	60,0 30,0 10,0
5	Гель метилцелюлози	Метилцелюлози Гліцерину Води очищеної	5,0 10,0 85,0
6	Поліетиленоксидна	Поліетиленоксиду-400 Поліетиленоксиду-1500	70,0 30,0

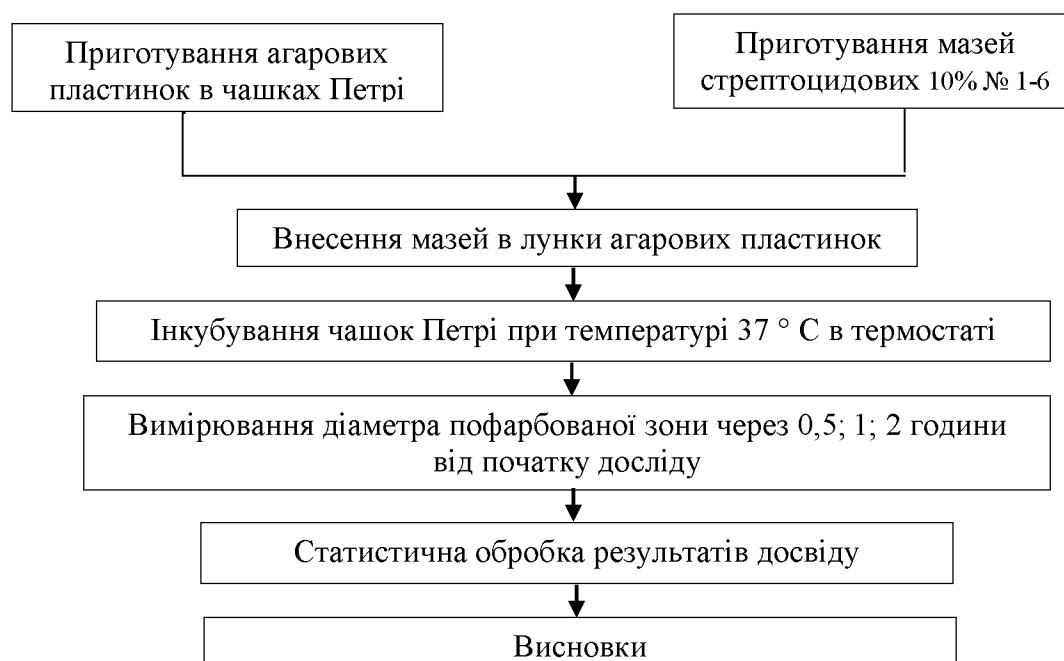
Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 1 (додаток 1).

Технологія мазей

Досліджувані зразки мазей готують відповідно з технічної нормативною документацією. Розмір частинок 0,1 мм сприяє більш повному вивільненню стрептоциду.

Додаток 1

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ ПО ВИЗНАЧЕННЮ ВПЛИВУ ПРИРОДНИ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ НА ПРОЦЕС ВИВІЛЬНЕННЯ СТРЕПТОЦИДУ З МАЗІ МЕТОДОМ «АГАРОВИХ ПЛАСТИНОК»



Технологія мазей. Стрептоцид поміщають в ступку і подрібнюють як важкопорошкоєму речовину зі спиртом етиловим 95% з розрахунку 5 крапель на 1,0 речовини.

Мазі № 1 - 2. В фарфоровій чашці розплавляють приблизно 5,0 вазеліну, розтирають з ним стрептоцид по правилу Дерягіна, додають залишкова кількість вазеліну або вазеліну і ланоліну безводного.

Мазь № 3. У ступці розтирають стрептоцид за правилом Дерягіна з диметилсульфоксидом і змішують з вазеліном і ланоліном безводним.

Мазь № 4. Емульсійну основу (вода - вазелін) по прописам Кутумова, що складається з 10 частин емульгатора Т- 2, 30 частин води і 60 частин вазеліну, готують таким чином: в хімічній склянці на водяній бані розплавляють емульгатор Т-2 і сплавляють його з вазеліном. Потім тонким струменем при постійному перемішуванні до добавляють підігріту до 60-70 ° С воду очищену. Стакан з емульсією поміщають в пластмасову ємність мікроподрібнювача тканин РТ-2, в якій знаходиться холодна вода (17-18 ° С). Емульсію охолоджують при перемішуванні зі швидкістю 3000 об / хв до придбання нею мазеподібної консистенції.

Мазь № 5. Готують на гліцерогелі метилцелюлози. 5,0 метилцелюлози заливають половинною кількістю гарячої води очищеної (температура 80-90 ° С), залишають для набухання, через 2 години додають решту воду і залишають на 12 годин. Стрептоцид розтирають в ступці з 95% спиртом етиловим, додають за правилом Дерягіна (1/2 від кількості лікарської речовини) гліцерин, гель метилцелюлози і перемішують з лишившимся гліцерином.

Мазь № 6. На водяній бані сплавляють поліетіленоксид-1500 з поліетіленоксидом-400. Стрептоцид добавляють до напівзастиглої основи у вигляді подрібненого порошку.

При приготуванні мазі частина основи, приблизно рівну половині маси речовини, підплавляють в фарфоровій чашці на водяній бані і ретельно змішують в ступці зі стрептоцидом, попередньо подрібненим зі спиртом до розміру часток 0,1 мм. Після цього додають частинами решту основи і перемішують до однорідності.

Мазі № 1-5 - суспензійні. З ВЕО стрептоцид утворює мазь-розчин, так як добре розчиняється в ній.

Визначення швидкості вивільнення стрептоциду з мазей методом «агарових пластинок» проводять згідно методикою, наведеною в занятті № 1 (завдання № 1).

Результати вимірювань піддають статистичній обробці (див. заняття № 1). Отримані дані внесіть в табл. № 2.

Таблиця 2

**ДИФУЗІЯ СТРЕПТОЦИД З МАЗЕЙ,
ПРИГОТУВАННЯ НА РІЗНИХ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ**

Найменування мазі	Діаметр зафарбованої зони ,мм
-------------------	-------------------------------

№ п/п		0,5 години	1 година	2 години
1	10% стрептоцидова мазь на вазеліні			
2	10% стрептоцидова мазь на вазелін-ланолінової основі			
3	10% стрептоцидова мазь на вазелін-ланолінової основі з диметилсульфоксидом			
4	10% стрептоцидова мазь на основі Кутумова			
5	10% стрептоцидова мазь на гелі метилцелюлози			
6	10% стрептоцидова мазь на поліетіленоксидній основі			

Приклад розрахунку

10% стрептоцидова мазь на поліетіленоксидній основі.

1 година

$d_1 = 19$ мм

$d_2 = 20$ мм

$d_3 = 20$ мм

№ досліду	α
1	$19,3 - 19,0 = -0,3$
2	$19,3 - 20,0 = -0,7$
3	$19,3 - 20,0 = -0,7$

$a = | +0,3 | + | -0,7 | + | -0,7 | = 1,7$ (значення « a » підсумовується без урахування алгебраїчних знаків)

$m = 1,3 \cdot 0,29004 = 0,49$

$d = 19,3 \pm 0,49$ (мм)

Таким чином проводять статистичну обробку отриманих результатів.

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив мазевих основ на вивільнення стрептоциду з маз

Завдання № 2

Методичні рекомендації до виконання завдання

Для оцінки ступеня вивільнення лікарських речовин з мазей в залежності від природи мазевої основи використовують метод діалізу (прямий дифузії через мембрану) з подальшим визначенням дифундованої в розчин речовини різними фізико-хімічними методами (фотоколориметричним, спектрофотометричним).

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 2 (додаток 2).

Визначення ступеня вивільнення стрептоциду з мазей

Ступінь вивільнення стрептоциду з мазей, приготованих з використанням різних основ, здійснюють методом діалізу через целофанову мембрану

аналогічно описаного в занятті № 1 (завдання № 2), заповнюючи рецепторні комірки камери для діалізу 15 мл 0,9% розчину натрію хлориду.

Відбір проб з рецепторних осередків проводять через 0,5; 1; 1,5 години від початку діалізу, заповнюючи відібраний обсяг діалізата фізіологічним розчином натрію хлориду.

Проби діалізата аналізують на вміст стрептоциду.

Додаток 2

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ МАЗЕВИХ ОСНОВ НА ПРОЦЕС ВИВІЛЬНЕННЯ СТРЕПТОЦИД МЕТОДОМ ДІАЛІЗУ



Кількісне визначення стрептоциду

У хімічну пробірку вносять 1 мл аналізованого діалізата і додають 9 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Оптичну щільність розчинів вимірюють на спектрофотометрі СФ-26 в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 250 нм. Як розчин порівняння використовують діалізат, отриманий при пропусненні ізотонічного розчину через мазеві основи, що не містять лікарські речовини. Концентрацію стрептоциду (М кг/мл) визначають за допомогою каліброваного графіка по знайденій величині оптичної щільності.

Побудова калібрувального графіка

0,1 г (точна наважка) стрептоциду поміщають в мірну колбу ємністю 100 мл, додають 20 мл ізотонічного розчину і 1 мл насиченого розчину натрію карбонату. Після розчинення речовини обсяг доводять ізотонічним розчином до мітки. В 1 мл отриманого розчину А міститься 1 мг (1000 мкг) стрептоциду. 1 мл розчину А розбавляють фізіологічним розчином в мірній колбі до 50 мл (розчин

Б). Потім готують робочі стандартні розчини. За 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3 мл розчину Б поміщають в Пікнометри ємністю 10 мл і доводять фізіологічним розчином до мітки. Отримують серію розчинів з вмістом стрептоциду 1, 2, 3, 4, 5, 6 мкг / мл. вимірюють оптичну щільність розчинів.

На підставі отриманих даних будують калібрувальний графік (рис. 1).

Отримані дані про кількість вивільненого стрептоциду за певні проміжки часу (через 0,5; 1; 1,5 години) внесіть в табл. № 3.

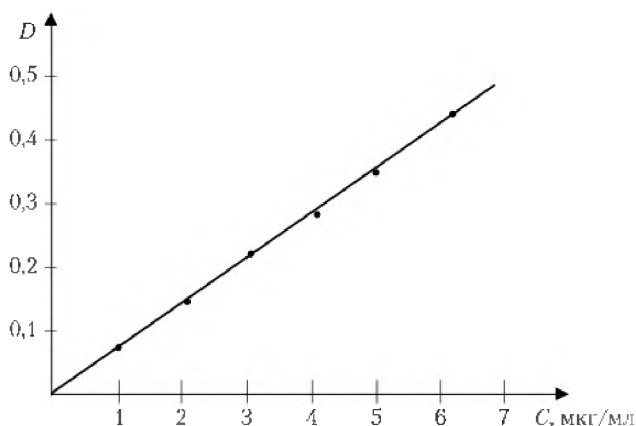


Рис. 1. Калібрувальний графік для кількісного визначення стрептоциду

Таблиця 3

ДИФУЗИЯ СТРЕПТОЦИДУ З МАЗЕЙ, ПРИГОТОВАНИХ НА РІЗНИХ МАЗЕВИХ ОСНОВАХ

№ п/п	Найменування мазі	Діаметр зафарбованої зони ,мм		
		0,5 години	1 година	2 години
1	10% стрептоцидова мазь на вазеліні			
2	10% стрептоцидова мазь на вазелін-ланоліновій основі			
3	10% стрептоцидова мазь на вазелін-ланоліновій основі з диметилсульфоксидом			
4	10% стрептоцидова мазь на основі Кутумова			
5	10% стрептоцидова мазь на гелі метилцелюлози			
6	10% стрептоцидова мазь на поліетіленоксидній основі			

На підставі отриманих даних побудуйте графік, що відображає ступінь вивільнення лікарської речовини з мазей в координатах: концентрація речовини (мг) по осі ординат, а по осі абсцис - час (t , ч).

Розрахунок кількості стрептоциду (X , мг), вивільненого з мазі за певний проміжок часу, про водять за формулою:

$$X_n = \frac{C_n \cdot V \cdot 10}{1000 \cdot V_1} + Y_n,$$

де C_n - концентрація стрептоциду, знайдена по калібрувальному графіку (мг / мл);

V - об'єм діалізата в осередку камери (мл);

V_1 - обсяг діалізата, відібраного для аналізу (мл);

Y - кількість стрептоциду, що міститься в раніше відібраному діалізаті (мг):

$$Y_{0,5} = 0;$$

$$Y_1 = \frac{C_{0,5} \cdot 10 \cdot V_1}{1000};$$

$$Y_{1,5} = \frac{(C_{0,5} + C_{1,5}) \cdot 10 \cdot V_1}{1000}.$$

Приклад розрахунку

Мазь № 1. 10% стрептоцидова мазь (на вазеліні).

$$0,5 \text{ години} \frac{0,030 \cdot 15 \cdot 10}{1000 \cdot 1} = 0,045 \text{ (мг)}$$

$$1 \text{ година} \frac{0,40 + 15 \cdot 10}{1000 \cdot 1} + \frac{0,3 \cdot 10}{1000} = 0,063 \text{ (мг)}$$

$$1,5 \text{ години} \frac{0,45 \cdot 15 \cdot 10}{1000 \cdot 1} + \frac{(0,3 + 0,4) \cdot 10}{1000} = 0,075 \text{ (мг)}$$

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив природи маzewої основи на процес вивільнення стрептоциду з мазей методом діалізу, відобразивши значимість даного методу в технології мазей.

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

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

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

4. Фармацевт приготував дерматологічну мазь з спермацетом (до 5 %) на гідрофобній основі. Як вводять цю речовину в дерматологічну мазь:

- А. Розчиненням в невеликій кількості води
- В. У вигляді тонкого порошку по типу суспензії
- С. Розчиненням в підтопленій основі
- Д. Розчиненням в підходящій до основи рідині
- Е. Сплавленням з основою

5. Фармацевт приготував дерматологічну мазь з цинку сульфатом (до 5 %) на гідрофобній основі. Як вводять цю речовину в дерматологічну мазь:

- А. Розчиненням в невеликій кількості води

- В. У вигляді тонкого порошку по типу суспензії
 - С. Розчиненням в підтопленій основі
 - Д. Розчиненням в підходящій до основи рідині
 - Е. Сплавленням з основою
6. Фармацевт приготував мазь на дифільній основі з водорозчинною лікарською речовиною з концентрацією водорозчинної речовини до 5%. Виберіть оптимальний варіант технології?
- А. Розчинив у мінімальній кількості води, змішав з основою
 - В. Розчинив у вазеліновому маслі і змішав з основою
 - С. Розчинив в частині розплавленої основи
 - Д. Розчинив в спирті і змішав з основою
 - Е. Розчинив в ефірі, змішав з основою
7. Які речовини відносяться до допоміжних?
- А. вода очищена
 - В. спирт етиловий
 - С. глюкоза
 - Д. крохмаль
 - Е. всі відповіді вірні
8. Які речовини відносяться до допоміжних?
- А. тальк
 - В. аеросил
 - С. парафін
 - Д. поліетиленоксиди
 - Е. всі відповіді вірні
9. Які речовини відносяться до допоміжних?
- А. вазелін
 - В. ланолін
 - С. крохмаль
 - Д. глюкоза
 - Е. всі відповіді вірні
10. Які речовини не відносяться до допоміжних?
- А. тальк
 - В. стрептоцид
 - С. масло какао
 - Д. спирт етиловий
 - Е. Вазелін
11. Які речовини не відносяться до допоміжних?
- А. лактози моногідрат
 - В. сахароза
 - С. біла глина
 - Д. пара-ацетамінофенол
 - Е. кальцію стеарат
12. Які речовини не відносяться до допоміжних?

- A. магнія стеарат
- B. трилон-Б
- C. норсульфазол-натрій
- D. титана діоксид
- E. вода очищена

13. Які речовини не відносяться до допоміжних?

- A. сахароза
- B. трилон-Б
- C. фурацилін
- D. титана діоксид
- E. вода очищена

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.

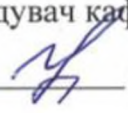
Додаткова література:

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

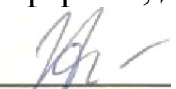
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Біофармація

Практичне заняття №4 Тема: **«Вплив лікарської форми на процес вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»**

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

Ціла заняття: формування знань, умінь, практичних навичок з вивчення впливу виду лікарської форми на процес вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.

Загальна мета: ознайомитися з сучасним визначенням біологічної доступності ліків, факторами, які на неї впливають.

Виховна мета: ознайомитися з внеском вітчизняних вчених у вивчення проблеми впливу лікарської форми на процес вивільнення лікарських речовин; вміти пояснити хворому необхідність прийняття лікарських засобів згідно з приписами лікаря з дотриманням часових рамок і дієтичних умов.

Основні поняття: Лікарська форма, фармакокінетична крива, константа елімінації.

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:

Лікарська форма - це раціональна з фармакологічного погляду, 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 прояви діалектичної єдності діючих та допоміжних речовин, а так- ж технологічних операцій, які забезпечують оптимальну терапевтичну дію лікарського препарату.

Створення лікарської форми практично у всіх випадках вимагає застосування тієї чи іншої допоміжної речовини. Допоміжні речовини не є індиферентними і у всіх випадках вони так чи інакше впливають на вивільнення лікарської речовини. Найчастіше для цих цілей використовують молочний цукор. Однак при його присутності, наприклад, зростає всмоктування тестостерону, знижується активність ізоніазиду. Тому, у кожному окремому випадку вибір допоміжної речовини повинен бути індивідуальним стосовно конкретної лікарської речовини. Так, наприклад, мазі з антибіотиками (зокрема, з пеніциліном), виготовлені на вазеліні, через погану резорбцію малоєфективні. У даному випадку необхідна основа, яка включає 6 ч. вазеліну і 4 ч. ланоліну, що і використовують зараз для виготовлення багатьох мазей з антибіотиками.

Кислота борна не надає бактеріостатичної дії при виготовленні мазі на жирових основах, але ефективна у мазях на гідрофільних основах, в яких міститься велика кількість води. Йод, навпаки, малоактивний в мазях на основах, що містять велику кількість води. Таким чином, введення речовин у різні типи емульсійних основ дає можливість одержати мазі, що володіють різним ступенем всмоктуваності.

Швидкість дифузії лікарських речовин з мазевих основ впливають і

структурно-механічні властивості основ. Наприклад, введення аеросилу в кількості 5-8 % у вуглеводневі основи призводить до підвищення в'язкості мазевих основ, у результаті чого вивільнення кислоти саліцилової зменшується. Це підтверджує необхідність індивідуального підходу у виборі допоміжних речовин.

Диметилсульфоксид здатний легко проникати крізь неушкоджену шкіру, транспортувати, депонувати і пролонгувати при цьому надходження лікарських речовин в організм. Так, додавання ДМСО в очні краплі прискорює проникнення антибіотиків у тканини ока, використання ж МЦ дозволяє утримувати лікарські речовини в тканинах тривалий час, тим самим справляючи пролонговану дію, що важливо при лікуванні багатьох хронічних захворювань органів зору.

Велика кількість ЛР, що мають молекули складної конфігурації, легко вступають у реакції комплексоутворення. Комплекси, що утворюються, можуть бути дуже міцними і послаблювати основні фармакологічні властивості лікарської речовини. Інтенсивність технологічних процесів, що мають місце при виробництві лікарських препаратів, може істотно впливати на реакцію комплексоутворення, прискорюючи або направляючи її у відповідний бік. Особливо відповідальними в цьому відношенні є стадії розчинення, фільтрування, перекристалізації, плавлення, змішування та ін., при яких відбувається зміна агрегатного стану лікарських і допоміжних речовин, інтенсивності і росту числа контактів між ними.

Лікарська форма являє собою структурну одиницю, як фармакотерапії, так і промислового виробництва.

Найважливішим завданням при розробці та приготуванні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і подальшого всмоктування субстанції. Даним умовам підпорядковані всі інші вимоги, яким повинна відповідати лікарська форма.

Фармація розглядала лікарську форму як засіб транспортування лікарської речовини в організм. У цьому зв'язку в основному враховувалося зручність введення лікарських речовин через природні шляхи, і тому пероральним шляхом вводяться 70-80% всіх лікарських засобів. Порівняльні дослідження тієї чи іншої лікарської форми не проводилися, а що склалася практика показала, що з усіх лікарських форм найбільшої популярністю користуються таблетки (50% всіх ГЛЗ). У педіатричній практиці до 70% складають рідкі ліки. Це можна пояснити тим, що пероральний шлях - найзручніший, хоча і не завжди ефективний. При введенні «per os» багато лікарських речовин підвергається ензиматичну розщепленню, втрачають активність, дратують слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, вступають в хімічну взаємодію при різноманітних рН середовища від 2 до 8. При цьому продукти розкладання викликають різні ускладнення.

Резорбційний процеси внаслідок індивідуальності кожного препарату і патології хворого різні, тому лікарські засоби мають і різну біодоступність. Ступінь впливу лікарської форми на процеси всмоктування визначається

здатністю вивільнення активної субстанції з пероральної лікарської форми і можливістю контакту зі слизовими шлунка, кишечника та взаємодії з їх секретами. За ступенем вивільнення і відповідно кращої біологічної доступності всі пероральні лікарські засоби можна розташувати в такий ряд: розчини—емульсії—суспензії—порошки—гранули—таблетки. Лікарська форма впливає на терапевтичну активність в комплексі з іншими фармацевтичними факторами. Це можна простежити на прикладі таблеток та капсул «Прополтіна».

№ п/п	Найменування препарату	Час повного розчинення, хв	Час відбору проб, хв	Вивільнення діючої речовини, %
1	Таблетки «Прополтин» (0,05 ФГПП)	30,5±2,4	6	16,2*3,1
			30	76,0±4,2
2	Капсули «Прополтин» (0,05 ФГПП)	6,5±0,64	6	78,4±2,4

Максимальний вміст суми фенольних сполук в капсулах «Прополтіна» спостерігалось в досліджуваних пробах після повного їх розчинення, тобто через 6-8 хв. Зміст суми фенольних сполук в таблетках «Прополтин» в цей період часу склало $16,2 \pm 3,1\%$, досягнувши піку концентрації в пробах через 30 хв (середнє час розчинення таблеток).

Розбіжність в отриманих результатах пов'язано з наявністю у таблеток кишково-розчинної оболонки. Сама оболонка розчинилася при візуальному спостереженні через 3-5 хв. Крім того, допоміжні речовини в таблетках «Прополтіна» (цукор, крохмаль, кальцію стеарат, магнію карбонат основний) і в капсулах «Прополтіна», які містять магнію карбонат основний і аеросил, надають суттєвий вплив на біодоступність ФГПП. Таблетки розчиняються в кишечнику, капсули - в шлунку.

На підставі численних біофармацевтичних досліджень та наукового обґрунтування впливу даного фактору можна створювати лікарські препарати з заданими фармакокінетичними властивостями, в яких закладений певний фармакологічний ефект: синергізм, потенціювання, антагонізм, пролонгування, диференційоване або спрямоване дію, розширення антибактеріального спектра та ін. При цьому заданий терапевтичний ефект забезпечується не тільки структурою лікарської форми, але і можливістю задіяти фізіологічні особливості організму. Тому серед сучасних лікарських форм широко поширені таблетки: ретард, дурули, сендвічі, дуплекс, ентеросолюбільну, перлінгвальні, сублінгвальні, буккальне, імплантаційні та ін. Залежно від ситуації можна використовувати різні ректальні форми: супозиторії шарові, набухають, ректіоли, шприци, тампони, клізми та ін.

З'явилися в медичній практиці і успішно застосовуються в фармакотерапії нові лікарські форми на основі мікро- і монокапсулювання, спансули, депо-препарати, псевдопорошки і псевдосуспензії, а також ліпосоми, іоніксени, колаген та ін.

Вибір раціональної лікарської форми робить позитивний вплив на терапевтичну дію лікарських препаратів. Так, заміна таблетованих форм теofilіну, еуфіліну, дипрофілліна, дигоксину на ректальні супозиторії значно збільшує їх біологічну доступність. Застосування ректальних форм цих препаратів дозволяє зменшити їх дозу. За даними В. В. Нагорного, В. О. Головкина, І. Л. Кечинів, супозиторіями можна замінити введення цих препаратів у вигляді ін'єкцій, так як ректальний шлях введення по біодоступності прирівнюється до ін'єкційного і дозволяє не травмувати хворого. Крім того, при внутрішньовенному шляху введення препарати швидко виводяться з організму, а після ректального призначення деяких лікарських препаратів у вигляді супозиторіїв і мікроклізм (наприклад Ксан-тіверіна) спостерігається пролонгування їх дії. Для досягнення пролонгованої дії нітрогліцерину рекомендується замість таблеток застосовувати пластир «Ніт-родерм». Широко відомий протиішемічний препарат «тринитролонг» краще вводити у вигляді пластинок. Ця лікарська форма дозволяє індивідуально дозувати препарати, забезпечуючи безперебійне і максимальне терапевтичну дію. Згідно зі статистикою приблизно 30% хворих відчують труднощі при прийомі таблеток та капсул, тому вони подрібнюють таблетки і розкривають капсули. 23% пацієнтів воліють розчинні лікарські форми. З урахуванням цього промисловість налагоджую випуск останніх. Так, замість на звичайних капсул амокциліна (біодоступність 75%) випускається препарат «Флекмоксіна солютаб» (біодоступність 95%).

Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб (шлях) введення лікарського препарату в організм. Кожен шлях введення має свої переваги, але не кожен з них ефективний. У силу тих чи інших причин іноді навіть внутрішньовенне введення препарату не забезпечує біодоступність. Наприклад, при терапії хоріогонін у вигляді ін'єкцій спостерігалися зміни емоційного стану хворого, алергічні реакції, а введення препарату у вигляді супозиторіїв не зробило побічних явищ. При явищах серцевої декомпенсації раціональними лікарськими формами препаратів серцевих глікозидів слід вважати ін'єкції і ректальні форми, оскільки пероральний прийом викликає роздратування кишечника (виразка, кровотеча, болі), що пов'язано з порушення всмоктуючої здатності слизових оболонок у таких хворих. Тривала терапія метиндола в супозиторіях протікає без ускладнень при хорошому лікувальному ефекті, тоді як застосування препарату в таблетках супроводжується диспептичними явищами, розладами центральної нервової системи та іншими ускладненнями.

Таким чином, лікарська форма повинна бути зручним для застосування, вигідною і раціональною тільки з економічної, естетичної сторін, але передусім з точки зору фармакодинаміки препарату і забезпечення сучасних вимог фармакотерапії.

Дидактичні одиниці:

Лікарська форма

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

Відповісти на питання:

1. Поняття лікарська форма
2. Основи, які використовуються у виготовленні лікарських форм.
3. Швидкість дифузії лікарських речовин з мазевих основ.
4. Серед сучасних лікарських форм широко поширені таблетки...
5. Вплив вибору раціональної лікарської форми на терапевтичну дію лікарських препаратів.
6. Методи отримання таблеток. Вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну ефективність таблеток.
7. Желатинові капсули, отримання і методи заповнення. Вплив фармацевтичних факторів на їх терапевтичну активність.
8. Поняття про розчинність лікарських препаратів. Фармакопійний тест визначення розчинності.
9. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
10. Розрахунок площі під фармакокінетичною кривою. Константи всмоктування та елімінації.
11. Кореляція методів «in vitro» і «in vivo» при визначенні вивільнення і біодоступності лікарських речовин.

Вирішити тест:

1. В якому порядку потрібно розташувати пероральні лікарські форми по степеню всмоктування
 - A. розчини-порошки-суспензії-емульсії-гранули-таблетки
 - B. емульсії-суспензії-розчини-порошки-гранули-таблетки
 - C. суспензії-емульсії-гранули розчини-порошки-таблетки
 - D. розчини-емульсії-суспензії-порошки-гранули-таблетки
 - E. суспензії-емульсії-гранули-таблетки-розчини-порошки
2. 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. абсорбція
3. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Процес, під час якого виводиться лікарська речовина (препарат) із системи кровообігу через нирки, у сечу, через жовч і слину в кишки і кал, через шкіру, молочні залози і потові залози”.
 - A. виділення
 - B. резорбція

- C. біотрансформація
 - D. дистрибуція
 - E. не має правильної відповіді
4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Процес, під час якого розподіляється або розсіюється лікарська речовина з крові в одну або більше число частин, у тканини й органи тіла”.
- A. дистрибуція
 - B. чистота
 - C. чистота всього тіла
 - D. резорбція
 - E. біотрансформація
5. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення фармакодинамікою?
- A. виведення, ефект
 - B. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
 - C. метаболізм, виведення
 - D. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
 - E. LADMER
6. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення фармакокінетикою?
- A. виведення, ефект
 - B. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
 - C. метаболізм, виведення
 - D. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
 - E. LADMER
7. Гранично допустиме співвідношення при змішуванні порошків
- A. 1:1
 - B. 1:5
 - C. 1:20
 - D. 1:2
 - E. 1:7
8. 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
9. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає нанокапсулам:
- A. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою

В. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить менше 1 мкм

С. тверді желатинові капсули з мікродраже з жировою оболонкою

Д. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою

Е. м'яка та еластична капсула різноманітної форми

10. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає мікрокапсулам:

А. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою

В. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить 1 – 5000 мкм

С. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить менше 1 мкм

Д. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою

Е. м'яка та еластична капсула різноманітної форми

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання № 1

Встановити вплив виду лікарської форми на процес вивільнення фенольного гідрофільного препарату прополісу методом «in vitro».

Завдання № 2

Встановити вплив виду лікарської форми на процес всмоктування стрептоциду в кров тварин методом «In vivo».

Завдання № 3

Обчислити площу під фармакокінетичною кривою, константу елімінації і константу всмоктування стрептоциду в кров з мазі і супозиторія.

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання № 1

Вплив лікарської форми на процес вивільнення лікарських речовин можна простежити на різних лікарських формах: таблетках, капсулах, мікстурах, мазях, свічках, розчинах для ін'єкцій і ін. Для порівняння можна використовувати 2 і більше лікарські форми однієї і тієї ж лікарської речовини.

Об'єктом дослідження служать таблетки, вкриті оболонкою, і капсули «Прополтін» по 0,05.

Приготування таблеток:

Вкриті оболонкою таблетки «Прополтін» використовують готові. Їх дослідні зразки отримані на ДЗ ДНЦЛЗ методом прямого пресування.

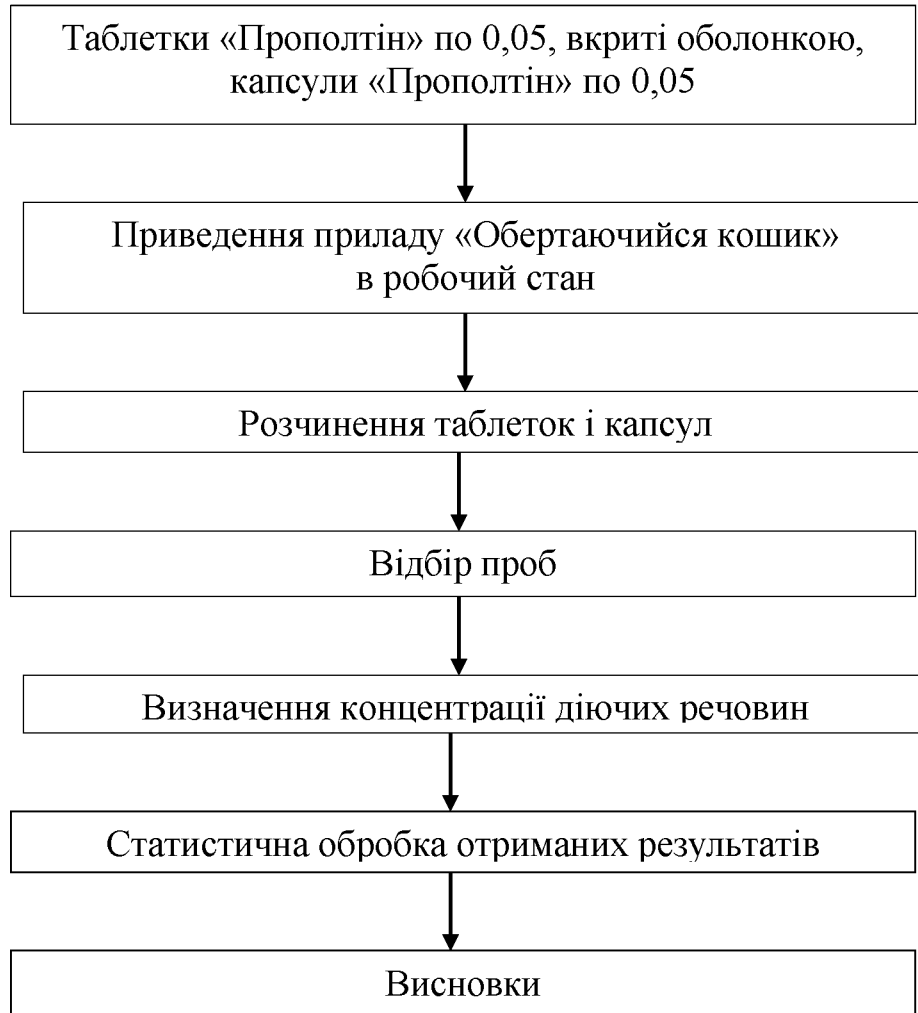
Приготування капсул «Прополтін»

Для заповнення використовують желатинові капсули № 4, отримані також методом пресування в заводських умовах. Капсули заповнюють ручним способом по 0,1 суміші фенольного гідрофільного препарату прополісу з допоміжними речовинами. До складу суміші входять ті ж допоміжні речовини,

що і в таблетках. Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 1 (додаток 1).

Додаток 1

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ТАБЛЕТОК І КАПСУЛ «ПРОПОЛТІН»



Визначення швидкості розчинення таблеток і капсул «Прополтін»

Для проведення експерименту використовують прилад «Обертається кошик», де середовищем розчинення являється вода очищена (0,5 л) з температурою 37 ± 1 °С, швидкість обертання кошика дорівнює 100 об / хв. Випробувану таблетку поміщають в суху кошик, до торую опускають в середу розчинення так, щоб відстань до дна посудини дорівнювало 20 ± 2 мм. посудина закривають кришкою і призводять кошик в обертання, яке довгих ся до повного розчинення таблетки.

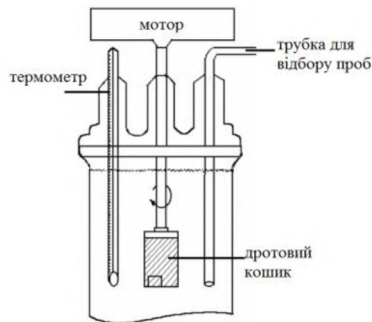


Рис.1. Схема приладу для визначення швидкості розчинення

Кількісне визначення фенольного гідрофільного препарату прополісу

Таблетки і капсули «Прополтін» містять 0,05 фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП). Він складається з суми фенолкарбонових кислот, оксикумаринів, флавонів і слідів полісахаридів. При визначенні суми фенольних сполук у відібраних пробах використовують методику визначення ФГПП, викладений в ВФС 42-2024-90.

5 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу на 25 мл, доводять об'єм розчину 95% спиртом етиловим до мітки і перемішують. Вимірюють оптичну щільність отриманого фільтрату на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 290 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи в якості розчину порівняння 95% спирт етиловий.

Паралельно вимірюють оптичну щільність розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) калію біхромату, використовуючи як розчин порівняння воду очищену.

Приготування розчину РСЗ калію біхромату .

Близько 0,06 г (точна наважка) калію біхромату поміщають в мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють в невеликій кількості води, додають 5 мл 1 М розчину кислоти сірчаної, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують.

Вміст фенольних сполук (X) в одній капсулі в грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 500 \cdot 25 \cdot 0,1715 \cdot 100}{D_0 \cdot V \cdot 1000 \cdot a},$$

де D_1 - оптична щільність досліджуваного розчину;

D_0 - оптична щільність розчину РСЗ калію біхромату (в даному випадку склала 0,58);

a_0 - маса наважки стандартного зразка, г;

0,1715 - коефіцієнт перерахунку поглинання калію біхромату на суму фенольних сполук при $\lambda = 290$ нм;

V - об'єм розчину, взятий для аналізу, мл;

a - вміст діючих речовин в одній капсулі або таблетці;

500, 25 - розведення препарату, мл;

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,06 \cdot 500 \cdot 25 \cdot 0,1715 \cdot 100}{D_0 \cdot 5 \cdot 1000 \cdot 0,0075}.$$

Проводять статистичну обробку результатів 5-ти проб. Для розрахунку помилки середнього результату вимірювань використовують формулу:

$$\epsilon_{\alpha} = S_{\bar{X}} \cdot t_{\alpha},$$

де ϵ_{α} - помилка середнього арифметичного результату з вимірювань;

S_X - стандартне відхилення арифметичного результату вимірів, яке, в свою чергу, дорівнює

$$\sqrt{\frac{\sum a^2}{n \cdot (n-1)}}$$

де a - цифрове значення відхилення вимірювань від середнього арифметичного;

n - кількість спостережень;

t_{α} - коефіцієнт Ст'юдента при $k=n-1$ знаходять по табл.1;

α - «довірча ймовірність», що характеризує надійність величини помилки.

Таблиця 1

**КОЕФІЦІЄНТ НОРМОВАНЕ ВІДХИЛЕННЯ
(ПРИ МАЛОМУ ЧИСЛІ СПОСТЕРЕЖЕНЬ) А ;**

$k = n - 1$	α		
	0,95	0,99	0,999
1	12,706	63,657	636,619
2	4,303	9,925	31,598
3	3,182	5,841	12,941
4	2,776	4,604	8,610
5	2,571	4,032	6,859
6	2,447	3,707	5,959
7	2,365	3,499	5,405
8	2,306	3,355	5,041

Приклад розрахунку для таблеток «Прополтін».

Час повного розчинення (хв)

$$X_1 = 30$$

$$X_2 = 30$$

$$X_3 = 31$$

$$X_4 = 31$$

$$X_5 = 30$$

$$\bar{X} = \frac{30 + 30 + 31 + 30 + 30}{5} = 30,2$$

№ дослід.	a	α_i	$\sum a^2$
1	$30,0 - 30 = 0,2$	0,4	2,24
2	$30,0 - 30 = 0,2$	0,4	
3	$30,0 - 31 = -0,8$	0,64	
4	$30,0 - 30 = 0,2$	0,4	
5	$30,0 - 30 = 0,2$	0,4	

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n \cdot (n-1)}} = \sqrt{\frac{2,24}{5 \cdot (5-1)}} = 0,335$$

$$\epsilon_{\alpha} = S_{\bar{X}} \cdot t_{\alpha}; \quad \epsilon_{\alpha} = 0,335 \cdot 2,776 \approx 0,93$$

$$\bar{X} \pm \epsilon_{\alpha} = 30,2 \pm 0,93$$

Час розчинення твердих лікарських форм і відсоток вивільнення діючих речовин внесіть в табл. 2.

Таблиця 2

**ДИНАМІКА РОЗЧИНЕННЯ ТАБЛЕТОК, ПОКРИТИХ
ОБОЛОНКОЮ, І КАПСУЛ «ПРОПОЛТІН»**

№ п/п	Найменування препарату	Час повного розчинення, хв	Час відбору проб, хв	Вивільнення діючої речовини, %

1.	Таблетки «Прополтін» (0,05 ФГПП)			
2.	Капсули «Прополтін» (0,05 ФГПП)			

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив лікарської форми на процес вивільнення фенольного гідрофільного препарату прополісу.

Завдання № 2

Методичні рекомендації до виконання завдання

Вплив лікарської форми на ступінь і характер всмоктування лікарських речовин з мазей і супозиторіїв можна простежити, визначаючи їх концентрацію у крові.

Досліджувані лікарські форми готують на однотипних по хімічній природі основах і вводять кроликам в однакових дозах.

Об'єктом дослідження слугують стрептоцидова мазь і супозиторії з стрептоцидом на поліетиленоксидних основах.

Приготування мазі

Мазь готують 10% концентрації. У розплавленій основі, що складається з 80% ПЕО 400, і 20% ПЕО 1500, розчиняють стрептоцид при помішуванні скляною палицею, потім суміш переносять в ступку і перемішують до охолодження.

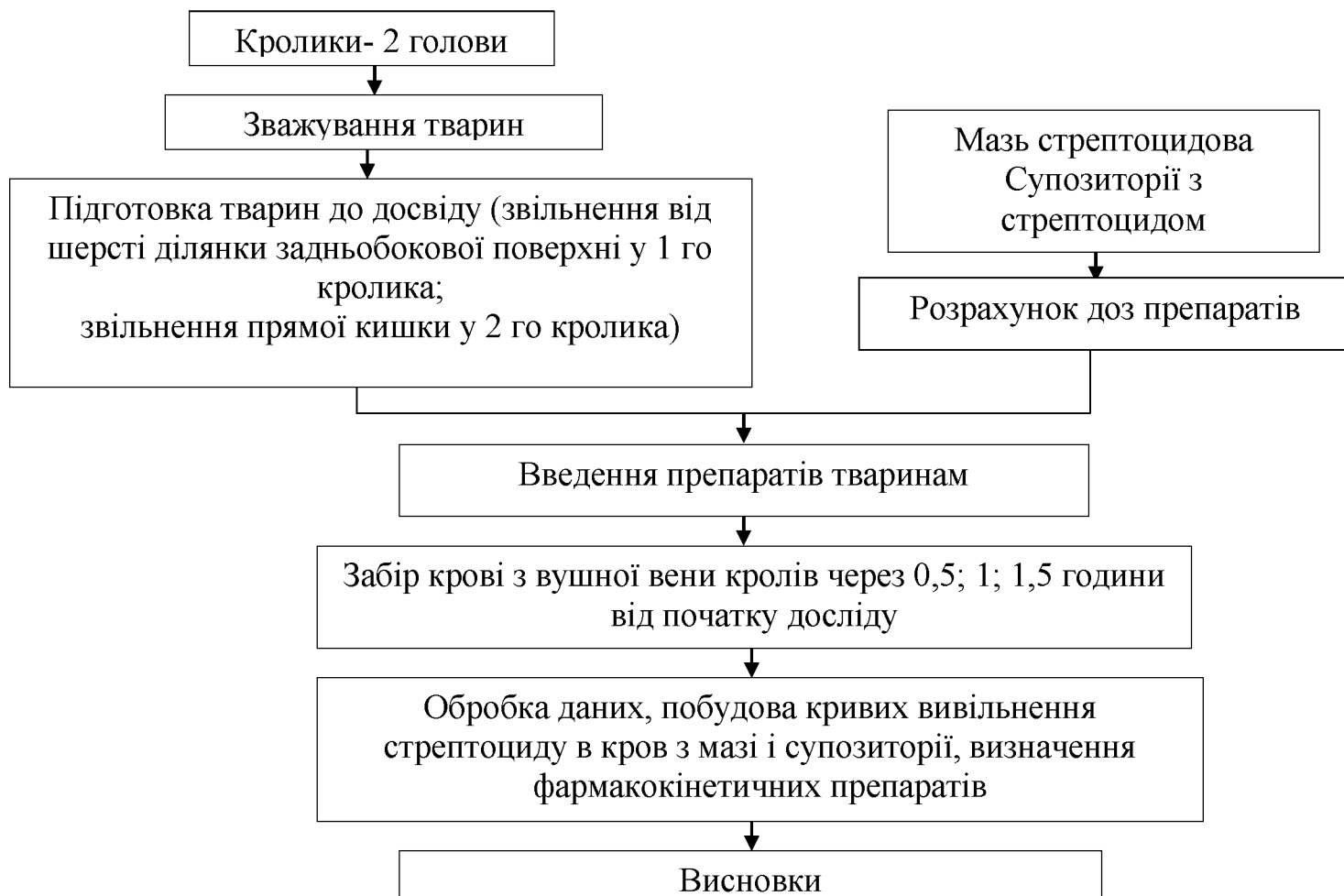
Приготування супозиторіїв

Супозиторії готують масою 1,5 г методом виливання. Дозу стрептоциду в супозиторіях розраховують виходячи з того, що на 1 кг маси кролика має бути введено

0,05 речовини. Розраховують кількість основи, коефіцієнт заміщення стрептоциду по поліетиленоксидній основі становить 1,26. Стрептоцид розчиняють в розплавленій основі, що складається з 80% ПЕО 1500 і 20% ПЕО 400, і виливають у форму, змащену маслом вазеліновим. Капсули «Прополтін» (0,05 ФГПП). Машинку поміщають в холодильник. Після охолодження свічку загортають в косиночку і поміщають в коробочку.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 2 (додаток 2).

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ВСМОКТУВАННЯ СТРЕПТОЦИДУ МЕТОДОМ «IN VIVO»



Дослід проводять на 2 х кроликах масою 2,5-3 кг.

Одному кролику вводять супозиторій, а другому на звільнений від шерсті ділянку розміром 5×5 см задньобічній частині спини наносять мазь скляною паличкою або пластмасовим шпателем з розрахунку 0,5 г / кг.

Забір крові проводять через 0,5; 1; 1,5 години після введення лікарських препаратів.

Кількісне визначення стрептоциду в крові проводять за методикою, наведеною в занятті № 2 (завдання № 3). Отримані результати внесіть в табл. 10 і використовуйте для побудови графіка залежності концентрації стрептоциду в крові кроликів (мг / мл) від часу (год.)(рис. 2).

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив виду лікарської форми на процес усмоктування стрептоциду в кров.

Таблиця 3

**ДАНИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ
СТРЕПТОЦИДУ З РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

Лікарська форма	0,5 години	1 година	1,5 години
Мазь стрептоцидова 10%			
Супозиторій зі стрептоцидом			

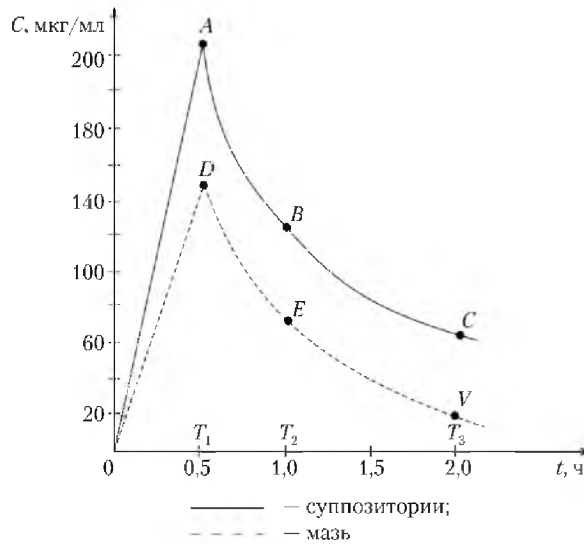


Рис. 2. Залежність концентрацій стрептоциду, що всмоктався в кров з різних лікарських форм, від часу

Завдання № 3

Обчислити площу під фармакокінетичною кривою, константу елімінації і константу всмоктування стрептоциду в кров з мазі і супозиторія.

Методичні рекомендації до виконання завдання

У тих випадках, коли повний аналіз фармакокінетичних даних провести неможливо, ступінь біодоступності лікарської речовини в крові може бути встановлена по величині відношення площ під фармакокінетичними кривими, отриманими при введенні лікарської речовини в досліджуваних формах. Визначення біодоступності здійснюють лінійним методом, що передбачає апроксимацію окремих ділянок фармакокінетичною кривою відрізками прямих. При цьому площа під фармакокінетичною кривою (S) висловлюють сумою площ трикутників і трапецій.

Константу елімінації (K_{el}) визначають графічно як tg кута (кутовий коефіцієнт), що утворюється при перетинанні осі абсцис і фармакокінетичною кривою концентрації стрептоциду в крові в полупрологарифмічних координатах. Одним із способів визначення константи всмоктування є метод Доста, що базується на методі послідовного логарифмування, відповідно до якого для визначення константи всмоктування досить знати величину константи елімінації і час досягнення максимальної концентрації лікарської речовини у крові.

За допомогою таблиці Доста за добутком елімінації і часу досягнення максимальної концентрації лікарської речовини в крові знаходять значення про, а потім розраховують величину константи всмоктування.

1. Визначення площі під фармакокінетичною кривою

За результатами визначення концентрації стрептоциду в крові кроликів протягом 1,5 годин при нанесенні мазі і введенні супозиторія побудуйте криві залежності концентрації стрептоциду в крові від часу (рис. 3).

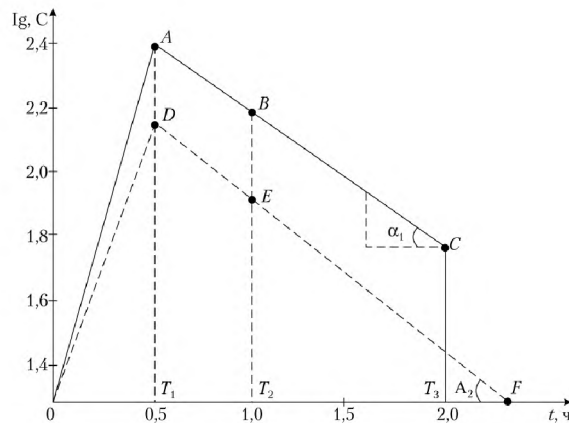


Рис. 3. Залежність концентрації стрептоциду, що всмоктався в кров з різних лікарських форм, від часу в напівлогарифмічних координатах

Площа під фармакокінетичною кривою (S) визначають за сумою площ ($S_1 + S_2 + S_n$), на які її можна розбити.

Згідно лінійному методу трапецій криву ABC можна замінити двома прямими AB , BC , а криву DEF - прямими DE і EF .

Площа під кривою відповідної супозиторії, тобто. під кривою $OABC$ (S) буде складатися з площі прямокутного трикутника OAT_1 (S) і двох AT_1T_2B (S) і BT_2T_3C (S). Площа прямокутного трикутника дорівнює напіvsумі катетів. Площа трапеції дорівнює напіvsумі основ трапеції, помноженої на висоту.

Приклад розрахунку для супозиторія

$$S = \frac{OT_1 \cdot T_1A}{2} + \frac{AT_1 + T_2B}{2} \cdot T_1T_2 + \frac{BT_2 + CT_3}{2} \cdot T_2T_3$$

$$S = \frac{0,5 \cdot 240}{2} + \frac{240 + 130}{2} \cdot 0,5 + \frac{130 + 52,2}{2} \cdot 1 = 60 + 92,5 + 91,1 = 243,6 \left(\frac{\text{МКГ} \cdot \text{ГОД}}{\text{МЛ}} \right)$$

Для мазі площа кривої $ODEF$ визначають аналогічною.

2. Визначення константи елімінації

Для визначення константи елімінації на відрізках прямих ABC і DEF будують прямокутні трикутники. Константу елімінації визначають відношенням довжини протилежного катета до прилеглого катета трикутника.

Для супозиторія:

$$K_{el} = \text{tg}_{\alpha_1} \frac{16 \text{ мм}}{20 \text{ мм}} = 0,8 \text{ (год.}^{-1}\text{)}$$

Для мазі K_{el} визначають аналогічно.

3. Визначення константи всмоктування

Константа всмоктування (K_{01}) дорівнює добутку ξ на константу елімінації K_{el} :

$$K_{01} = \xi \cdot K_{el}.$$

ξ знаходять за значенням добутку константи елімінації і часу досягнення максимальної концентрації лікарської речовини в крові (табл. 4).

Для супозиторія:

$$K_{el} \cdot t_{\max} = 0,8 \cdot 0,5 = 0,4 \text{ (год}^{-1}\text{)}$$

$\xi = 5,0$ (по таблиці Доста)

$$K_{01} = 0,8 \cdot 5,0 = 4,0 \text{ (год}^{-1}\text{)}$$

Для мазі K_{01} визначають аналогічно.

Таблиця 4

ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТИ ВСМОКТУВАННЯ ПО МЕТОДУ ДОСТА

ξ	$K_{el} \cdot t_{\max}$	ξ	$K_{el} \cdot t_{\max}$	ξ	$K_{el} \cdot t_{\max}$
0,01	4,652	1,6	0,784	4,0	0,462
0,02	3,992	1,7	0,759	4,1	0,455
0,03	3,615	1,8	0,736	4,2	0,448
0,04	3,353	1,9	0,715	4,3	0,442
0,05	3,153	2,0	0,695	4,4	0,436
0,06	2,980	2,1	0,676	4,5	0,430
0,07	2,859	2,2	0,658	4,6	0,424
0,08	2,745	2,3	0,641	4,7	0,418
0,09	2,646	2,4	0,625	4,8	0,412
0,1	2,558	2,5	0,610	4,9	0,407
0,2	2,012	2,6	0,596	5,0	0,402
0,3	1,720	2,7	0,583	5,1	0,397
0,4	1,526	2,8	0,571	5,2	0,392
0,5	1,386	2,9	0,560	5,3	0,388
0,6	1,276	3,0	0,549	5,4	0,383
0,7	1,188	3,1	0,539	5,5	0,379
0,8	1,115	3,2	0,529	5,6	0,374
0,9	1,054	3,3	0,519	5,7	0,370
1,0	1,000	3,4	0,510	5,8	0,366
1,1	0,953	3,5	0,501	5,9	0,362
1,2	0,912	3,6	0,493	6,0	0,358
1,3	0,872	3,7	0,487	6,1	0,354
1,4	0,841	3,8	0,477	6,2	0,351
1,5	0,811	3,9	0,469	6,3	0,347

Після виконання завдання сформулюйте висновок про залежність терапевтичного ефекту від виду лікарської форми.

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 :

4. Для того щоб пролонгувати дію нітрогліцерину його застосовують у вигляді
 - A. пластирю
 - B. капсул
 - C. супозиторій
 - D. ін'єкцій
 - E. інфузій
5. 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%
6. Пацієнту необхідно пройти курс лікування препаратом метиндол (індометацин). Яка лікарська форма буде раціональною:
 - A. таблетки
 - B. капсули
 - C. супозиторії
 - D. мазь
 - E. гель
7. 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
8. 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 твердими
9. Як називаються кислотостійкі покриття які використовуються при виробництві таблеток і капсул:
 - A. пластифікаторні
 - B. ентросолюбільні
 - C. дезінтеграторні
 - D. тиксотропні

Е. нерозчинні

10. Як називаються речовини, що сприяють деагрегації інкапсулованої порошкової маси:
- А. тиксотропи
 - В. ковзкі речовини
 - С. дезінтегратори
 - Д. атифракційні речовини
 - Е. наповнювачі
11. Допоміжні речовини в лікарській формі не впливають на:
- А. фармакокінетичні параметри
 - В. зовнішній вигляд, стабільність, зберігання
 - С. умови проведення технологічних операцій
 - Д. однорідність за масою одиниць упаковки
 - Е. терапевтичну еквівалентність
12. Пацієнтові потрібно приготувати безжировий крем. Які речовини можна використати як основу такого крему?
- А. Олію соняшникову або бавовникову.
 - В. Олію вазелінову
 - С. Метилцелюлозна основа
 - Д. Вазелін-ланолінову основу.
 - Е. Вазелін
13. Пацієнтові потрібно приготувати безжировий крем. Які речовини можна використати як основу такого крему?
- А. Олію соняшникову або бавовникову.
 - В. Олію вазелінову
 - С. Желатино-гліцерінову основу.
 - Д. Вазелін-ланолінову основу.
 - Е. Вазелін

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.

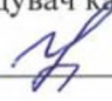
Додаткова література:

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

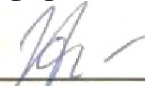
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Практичне заняття №5 Тема: **«Вплив шляху введення та простої хімічної модифікації лікарських речовин на процес їх всмоктування.»**

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: формування знань, умінь, практичних навичок з вивчення впливу шляху введення і простої хімічної модифікації лікарських речовин на процес всмоктування.

Основні поняття: проста хімічна модифікація

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:

Проста хімічна модифікація

Під терміном *проста хімічна модифікація* лікарських засобів розуміють, коли одне і теж речовина може бути використано в якості лікарського засобу в різних хімічних сполуках (сіль, підстава, кислота, ефір, комплексне з'єднання та ін), в яких повністю зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули речовини.

Наприклад: новокаїн - підстава і сіль новокаїну гідрохлорид; кодеїн - підстава і кодеїну фосфат - сіль; кофеїн - підстава і кофеїн-бензоат натрію - сіль; альгінова кислота і натрієва і кальцієва солі альгінової кислоти.

З точки зору офіційних стандартів заміна одних речовин іншими правомочна і не повинна викликати заперечень і впливати на терапевтичну ефективність, оскільки речовини мають аналогічне фармакологічна дія. Однак, клінічне застосування простих модифікацій лікарської речовини показує різні результати, обумовлені їх фармакокінетикою. Так, алкалоїд хінін - підстава може бути використаний в медичній практиці у вигляді різних солей: хініну сульфату (розчинність 1:800) хініну хлориду (розчинність 1:34), хініну бромиду (розчинність 1:16). Ці речовини мають різну фармакокінетику, зберігаючи основну дію. При заміні іона водню в кислоті аскорбінової на іон натрію препарат набуває здатність змінювати більшою мірою електролітний баланс організму і виявляти не характерні для кислоти аскорбінової властивості - пригнічувати функцію інсулярного апарату у хворих на цукровий діабет. Розчини етмозин, амфотерицину Б і партусістен не можна готувати на фізіологічному розчині, так як відбувається явище висолювання. Застосовувати в якості розчинника розчин глюкози не рекомендується при приготуванні розчинів речовин лужного характеру. Вона зменшує активність еуфіліну, гексамітілентетраміна, кофеїн-бензоату натрію та ін лікарських препаратів внаслідок зміни рН середовища. Серцеві глікозиди не можна також розбавляти розчином глюкози, так як вони легко піддаються гідролізу. З розчином глюкози і натрію хлориду не можна поєднувати есенціале для ін'єкцій (опалесценція).

Проста хімічна модифікація (заміна препарату у вигляді солі з одним катіоном, аналогічним в хімічному відношенні препаратом у вигляді солі з іншим катіоном або препаратом у вигляді кислоти, ефіру тощо) частіше мають місце в заводському виробництві.

На підставі біофармацевтичних досліджень доведено - *довільна заміна якого-небудь іона в молекулі лікарської речовини, виходячи з чисто технологічних або економічних міркувань, неприпустима.*

Пероральний шлях введення ліків

Вплив ферментів шлунково-кишкового тракту. Лікарські препарати впливають на організм не однаково, в залежності від того, коли вони приймаються: до їжі, під час або після їжі, що пояснюється зміненням рН середовища ШКТ, наявністю в ньому різних ферментів і активних речовин, що виділяються з жовчю для забезпечення процесу травлення.

В період прийому їжі і після нього кисле середовище шлунку досягає рН = 2,9 ... 3,0, а тонкого кишечника - 8,0 ... 8,4, що значно впливає на іонізацію, стабільність ліків, швидкість їх проходження по харчового тракту і всмоктування в кров. Так, кислота ацетилсаліцилова при рН шлунку від 1 до 3 знаходиться практично повністю в неіонізованій формі і внаслідок цього (за рахунок високої розчинності в ліпідах) практично повністю всмоктується. Прийом аспірину разом з їжею збільшує кількість препарату, що перетворюється в форму солі, швидкість його всмоктування в шлунку знижується до значень, приблизно співпадаючих зі швидкістю всмоктування аспірину в тонкому кишечнику, а біодоступність в цілому знижується.

Багато лікарських речовин, прийняті після їжі, можуть втратити або значно знизити активність, взаємодіючи з травними соками.

Під впливом кислого середовища і ферментів шлунку інактивуються еритроміцин, бензилпеніцилін, панкреатин, пітуїтрин, інсулін і цілий ряд інших препаратів. Гексаметілететрамін повністю розпадається на аміак і формальдегід. Препарати серцевих глікозидів (конвалії, строфанту, морської цибулі) повністю руйнуються, а у найбільш стійких з них - препаратів наперстянки - значно знижується активність під дією ферментів шлунково-кишкового тракту. Однак, при наявності протеолітичних ферментів швидше всмоктуються тетрациклін та ізоніазид. Шлунковий сік стимулює всмоктування і ацетилування (перехід в неактивну форму) сульфаніламідних препаратів.

Серйозною перешкодою для всмоктування багатьох лікарських речовин є муцин, що виділяється після прийому їжі і вистилає тонкою, високов'язкої плівкою слизову рота, шлунку і кишечника. Стрептоміцину сульфат, атропіну сульфат, препарати беладони, скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, спазмолітин, апрофен, метацин утворюють з муцином погано всмоктувані комплекси.

Жовч підвищує розчинність деяких жиророзчинних речовин (вітамінів) і в той же час здатна утворювати важкорозчинні і невсмоктувані комплекси з неоміцину сульфатом, поліміксину В сульфатом. Жовчні кислоти можуть

зв'язуватися з натрію парааміносаліцилатом, вугіллям активованим, білою глиною і так далі, а їх дефіцит призводить до порушення всмоктування інших ліків (дифеніну, рифампіцину, бутадіону і ін.).

Отже, більшість прийнятих перорально лікарських речовин зазнають значного впливу ферментів і різних високоактивних речовин шлунково-кишкового тракту, що виділяються під час і після прийому їжі, що може істотно вплинути на їх біодоступність.

Вплив складу і температури їжі

На ефективність дії лікарських речовин великий вплив роблять склад і температура їжі.

Звичайна змішана їжа містить речовини рослинного, тваринного і мінерального походження: білки, жири, вуглеводи, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, дубильні речовини (у чаї, хурмі), кофеїн (у чаї, кава), серотонін (у кропиві, арахісі, бананах, ананасах), тирамін (у сирі, бананах, квасолі, оселедці, кава, пиві, провіні, печінки курчат), оксалати (у ревені, селері, щавлі, шпинаті), стерини, фітостерини, іони важких металів і інші хімічно і фармакологічні активні речовини. Крім того, у їжу вводяться різні харчові добавки: консерванти (сорбінова, оцтової, лимонна кислоти), антиоксиданти, емульгатори, барвники, що підсолоджують речовини, що можуть активно взаємодіяти з лікарськими речовинами і впливати на їхню біологічну приступність: в одних випадках підвищувати розчинність і усмоктування лік, в інших, утворити нерозчинні або важкорозчинні комплекси (наприклад, білками, дубильними речовинами, дипептидами) с складовими частинами їжі, зменшувати їхнє усмоктування.

У залежності від складу їжа впливає на перистальтику і секреторну функцію травного тракту, що впливає на ступінь і швидкість усмоктування лік.

Білкова їжа (яйця, сир, молоко, горох, квасоля) знижує фармакологічний ефект дигитоксину, хінідину, циметидину кофеїну, теофіліну, препаратів тетрацикліну і пеніциліну, антикоагулянтів, серцевих глікозидів і сульфаніламідів.

Жири (особливо утримуючі вищі жирні кислоти) зменшують виділення шлункового соку, сповільнюють перистальтику шлунка, що приводить до затримки травних процесів і транспортування харчової маси. Під впливом їжі, багатої жирами, значно збільшується усмоктування багатьох лікарських речовин, особливо жиророзчинних, наприклад, протиглистних, антикоагулянтів, сульфаніламідів, гризеофульвіну, анаприліна, дифеніна, жиророзчинних вітамінів А, D, E, ДО, карбамазепіну, препаратів літію, седуксена, метронідазола і т.д. Дефіцит у їжі жирів сповільнює метаболізм етилморфін гідрохлориду. Попередній прийом жирної їжі зменшує активність салолу і бесалолу.

Наявність у їжі великої кількості вуглеводів (цукор, цукерки, варення) сповільнює моторику шлунка, затримує усмоктування в кишечнику ізоніазиду, кальцію хлориду. Вплив вуглеводів їжі може бути й опосередкованим - через проміжний обмін.

Їжа сповільнює усмоктування феноксиметилпеніциліну, натрієвої солі оксациліну, ампіциліну, рифампіцину, линкоміцин гідрохлориду, кислоти ацетилсаліцилової, глібенкламіду, ізоніазиду і т.д. Лікарські речовини, що містять сірку, при взаємодії з іонами важких металів, що постійно знаходяться в їжі, утворюють нерозчинні з'єднання, що володіють низькою біологічною доступністю. Усмоктування лікарських речовин із травного каналу затримують і низькомолекулярні продукти гідролізу харчових речовин: глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, а також стерини, що утримуються в їжі.

Багата вітамінами і мінеральними речовинами їжа впливає на метаболізм ліків. Їжа, що містить кислоту аскорбінову, стимулює функцію оксидаз, прискорюючи метаболізм лікарських речовин, а іноді знижує їхню токсичність; утримуючу кислоту фолієву, прискорює метаболізм піридоксину гідрохлориду, знижує ефективність леводопи. У хворих, що вживають в їжу продукти, багаті вітаміном К (шпинат, білокачанна капуста), помітно змінюється протромбіновий час, а також метаболізм антикоагулянтів, барбітуратів, нозепама, фенацетину. У деяких випадках їжа підвищує біодоступність лік, наприклад, верошпирону, дикумарину, бета-адреноблокаторов і ін.

Визначений вплив робить і температура їжі. Дуже холодна (нижче 7°C), а також надмірно гаряча (вище 70°C) їжа і напої викликають розладу органів травлення. Від холодної їжі підвищується видільна функція і кислотність умісту шлунка з наступним зниженням і ослабленням здатності шлункового соку, що переварює. Уживання надмірно гарячої їжі приводить до атрофії слизуватій шлунка, що супроводжується різким зниженням секреції ферментів ШКТ. Ці зміни секреції ШКТ у свою чергу впливають на біодоступність лік.

Вплив характеру рідини, використовуваної для запивання лік

Визначену роль у біодоступності лікарських речовин грає характер рідини, який запивають ліки. Часто, щоб замаскувати неприємний смак і запах лікарських речовин, використовують різні фруктові-ягідні або овочеві соки, що тонізують напої, сиропи, молоко. Більшість фруктові-ягідних і овочевих соків кислі і можуть руйнувати кислотно нестійке з'єднання, наприклад ампіцилін натрієву сіль, циклосерин, еритроміцин (основа), калієву сіль бензилпеніциліну. Соки можуть сповільнити усмоктування ибупрофена, фуросемида, підсилити фармакологічний ефект адебіту, барбітуратів, диакарба, невіграмона, нітрофуранів, саліцилатів. Фруктові соки і напої містять дубильні речовини, що осаджують дигитоксин, кофеїн-бензоат натрію.

До складу тонізуючих напоїв «Байкал», «Пепсі-кола» входять йони заліза, що у ШКТ утворюють нерозчинні комплекси з линкоміцин гідрохлоридом, олеандометацина фосфатом, тетрацикліну гідрохлоридом, натрію тіосульфатом, унітіолом, сповільнюючи усмоктування останніх.

Широко використовуювані для цих цілей чай і кава містять, крім кофеїну і теофіліну, танін і різні дубильні речовини і можуть потенціювати фармакологічний ефект парацетамолу, кислоти ацетилсаліцилової, утворювати важкорозчинні з'єднання з аміназином, атропіну сульфатом, галоперидолом,

кодеїном, морфін гідрохлоридом і папаверин гідрохлоридом. Тому не рекомендується ними запивати прийняті ліки, за винятком снодійних барбітуратів, що запивають 1/2 склянки теплого, неміцного і несолодкого чаю.

При підсолоджуванні лік сиропами або молочним цукром різко сповільнюється усмоктування ізоніазиду, ібупрофену, кальцію хлориду, тетрацикліну гідрохлориду, фуросеміду. Деякі ліки, що володіють дратівною дією на слизувату ШКТ, запивають молоком. З молоком і молочними продуктами змішують ліки для прийому їхніми грудними дітьми. Молоко може змінювати лікарську субстанцію і зменшувати біодоступність, наприклад, бензилпеніциліну, цефалексину. Склянка незбираного молока знижує на 50-60% концентрацію в крові тетрацикліну гідрохлориду, окситетрацикліну і метацикліна гідрохлориду, роблячи трохи менший вплив на усмоктування доксицикліну гідрохлориду. Не рекомендується запивати молоком препарати, що мають кислотостійке покриття (ентеросолюбільне), наприклад бісакодил, панкреатин, панкурмен, через небезпеку передчасного розчинення запобіжної оболонки. По тій же причині недоцільно запивати зазначені препарати лужними мінеральними водами (Боржомі, Лужанська, Свалява, Смирновська). Навпаки, лужними мінеральними водами варто запивати панкреатин, ПАСК, салицилати, цитрамон, фтазин, новоцефалгін і сульфаніламідні препарати. Останні ацетилюються в організмі, а ацетильні з'єднання в нейтральному і кислому середовищі не розчиняються і випадають в осад у виді каменів. У лужному ж середовищі ацетилювання сульфаніламідни знаходяться в розчиненому стані і легко виводяться з організму.

Прийом дітьми лік у суміші з молоком може привести до порушення точності їхнього дозування. Запивають молоком ті лікарські засоби, що дратують поверхню слизуватої ШКТ, не змінюють свою активність при рН молока (6, 4), не зв'язуються з білками і кальцієм молока (бутадіон, індометацин, преднізолон, резерпін, трихопол, солі калію, нітрофурані, вибраміцин, етоксид, мефенамінова кислота, препарати йоду і т.д.).

Деякі хворі, приймаючи ліки, не запивають його зовсім, що не рекомендується робити, оскільки капсули, таблетки, драже, прилипаючи до окремих частин внутрішньої поверхні стравоходу і ШКТ, руйнуються, не досягаючи місця усмоктування. Крім того, вони викликають роздратування в місці прилипання, а відсутність достатньої кількості рідини затримує їхнє усмоктування.

Ректальний шлях уведення лік

Ректальний шлях уведення ліків через пряму кишку забезпечує їхнє швидке усмоктування (через 7-10 хв). Він використовується з метою як місцевого, так і загальної дії. При ректальному шляху введення лікарських речовин уже через 5-15 хв у крові створюється мінімальна терапевтична концентрація. Це пояснюється наявністю в прямій кишці густої мережі кровоносних і лімфатичних судин, гарною всмоктуваністю лікарських речовин, розчинних як у воді, так і в жирах, через слизувату оболонку прямої кишки. Речовини, що абсорбуються в

нижній частині прямої кишки, через нижні гемороїдальні вени потрапляють у системний кровоток, минаючи печінковий бар'єр. Той факт, що при ректальному шляху введення ліків не піддаються деструкції ферментною системою печінки в результаті "ефекту первинного проходження, істотно підвищує їхній біодоступність у порівнянні з пероральним уведенням.

При ректальному шляху введення на біодоступність можуть вплинути індивідуальні особливості (кровопостачання прямої кишки, стан її слизуватої (з віком, при систематичному вживанні проносних, при тематичному недоліку рослинної клітковини в їжі, функціональний стан слизуватої кишки погіршується).

Залози слизуватої оболонки товстої кишки виділяють рідкий лужний секрет (рН іноді перевищує 9). Зміна рН кишечника, так само, як зміни рН шлунку, істотно впливають на ступінь іонізації й усмоктування лікарських речовин.

На процес кишкової абсорбції роблять вплив вегетативна нервова система ((α і β -адренергические агоністи стимулюють усмоктування, а холінергічні агоністи -секрецію), ендокринна система, біологічно активні пептиди. Ендокринна, вегетативна нервова і нейропептидна системи регулюють також рухову активність товстої кишки, що, у свою чергу, визначає тривалість перебування лік у кишечнику.

Ряд захворювань прямої кишки (геморой, тріщини аноректальної області, проктит) також погіршують біодоступність лікарських препаратів, що вводяться ректально.

Інгаляційний шлях введення ліків

При інгаляційному шляху введення лікарська речовина через слизову оболонку бронхів швидко всмоктується в системний кровоток, не наражаючись первинному метаболізму в печінці. При цьому шляху введення на біодоступність препаратів можуть вплинути супутні захворювання бронхолегеневої системи, куріння (як фактор, що сприяє розвитку хронічного бронхіту з відповідною перебудовою структури стінки бронхів), а також стан кровообігу в бронхолегеневій системі.

Дидактичні одиниці:

- проста хімічна модифікація;
- пероральний шлях введення лікарської речовини;
- ректальний шлях введення лікарської речовини;
- інгаляційний шлях введення лікарської речовини;

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

Відповіді на питання:

1. Поняття простої хімічної модифікації лікарських речовин і її вплив на біологічну доступність і стабільність лікарських препаратів.

2. Шляхи введення лікарських препаратів в організм і їх вплив на терапевтичну активність.

3. Основні біологічні фактори, що впливають на всмоктування лікарських речовин.

4. Вплив фізіологічного стану хворого на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.

5. Змінні біохімічні фактори. Метаболізм лікарських засобів.

6. Вплив екзогенних факторів на фармакотерапію.

7. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.

8. Сучасні методи аналізу лікарських речовин в біологічних рідинах.

Вирішити тести:

1. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Частина загальної абсорбованої дози лікарської речовини, що попадає в систему кровообігу після орального прийому”.

A. терапевтична нееквівалентність

B. еквівалентність

C. фармацевтична нееквівалентність

D. відносна біодоступність

E. системна доступність

2. Найбільш швидкий фармакологічний ефект розвивається при введенні лікарських речовин:

A. Підшкірно

B. Ректально

C. Перорально

D. Внутрішньовенно

E. Внутрішньом'язово

3. 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?

A. Гранула.

B. Таблетка.

C. Пластир.

D. Капсула

E. Розчин

4. Хто вперше відкрив явище поліморфізму?

A. Буше

B. Халабала

C. Деві

D. Сало

E. Хаджай

5. Час розчинення для супозиторіїв на гідрофільній основі повинен складати не більш:

- A. 20 хв
 - B. 30 хв.
 - C. 45 хв
 - D. 1 годину
 - E. 2 години
6. Чи допустима довільна заміна якого-небудь іона в молекулі лікарської речовини, виходячи з чисто технологічних або економічних міркувань:
- A. недопустима
 - B. допустима
 - C. допустима лише з технологічних міркувань
 - D. допустима лише з економічних міркувань
 - E. допустима лише з дозволу керівника підприємства
7. Що розуміють при використанні терміну агрегатний стан лікарських речовин?
- A. електропровідність
 - B. розчинність
 - C. аморфність
 - D. поліморфізм
 - E. рН
8. Що розуміють при використанні терміну агрегатний стан лікарських речовин?
- A. електропровідність
 - B. розчинність
 - C. кристалічність
 - D. поліморфізм
 - E. рН
9. Що розуміють при використанні терміну фізико-хімічні властивості лікарських речовин?
- A. рН
 - B. поліморфізм
 - C. фізико-хімічні властивості
 - D. ступінь чистоти
 - E. всі відповіді правильні
10. Яка із перерахованих сполук не відноситься до поліморфних модифікацій вуглецю?
- A. вугілля
 - B. алмаз
 - C. графіт
 - D. граніт
 - E. Гравій

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання № 1

Встановити вплив простої хімічної, лікарської формули, модифікації і шляхи введення на фармакологічну дію барбіталу і барбітал натрію.

Завдання № 2

Встановити вплив простої хімічної модифікації лікарської форми фуросеміду на швидкість настання і величину діурезу при внутрішньочеревному введенні у щурів.

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання №1

Методичні рекомендації до виконання завдання

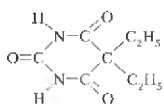
Вплив шляху введення і простої хімічної модифікації на терапевтичну активність лікарських препаратів можна простежити на 2-ох препаратах барбіталу: барбітал і барбітал-натрій. Обидва препарати мають снодійну дію і є похідними барбітурової кислоти.

Вибір барбітала як об'єкта дослідження обумовлений простотою контролю терапевтичної дії препарату. Для спрощення експерименту (тільки в навчальних цілях) можна обмежитися однією твариною на кожний шлях введення.

Об'єктом дослідження слугує: 1% суспензія барбітала, 1% розчин барбітал натрію, таблетки барбітал-натрію.

Барбітал

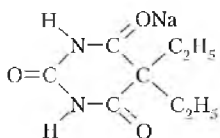
Barbitalum



5,5-Диетилбарбітурова кислота

Барбітал

Barbitalum



5,5-Диетилбарбітурат-натрій

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 1 (додаток 1).

Технологія. В асептичних умовах на ВР-1 відважують 1,0 барбіталу, розтирають у ступці з 10 краплями води для ін'єкцій (за правилом Дерягіна), потім додають воду, яка лишилась, переносять у флакон, оформлюють.

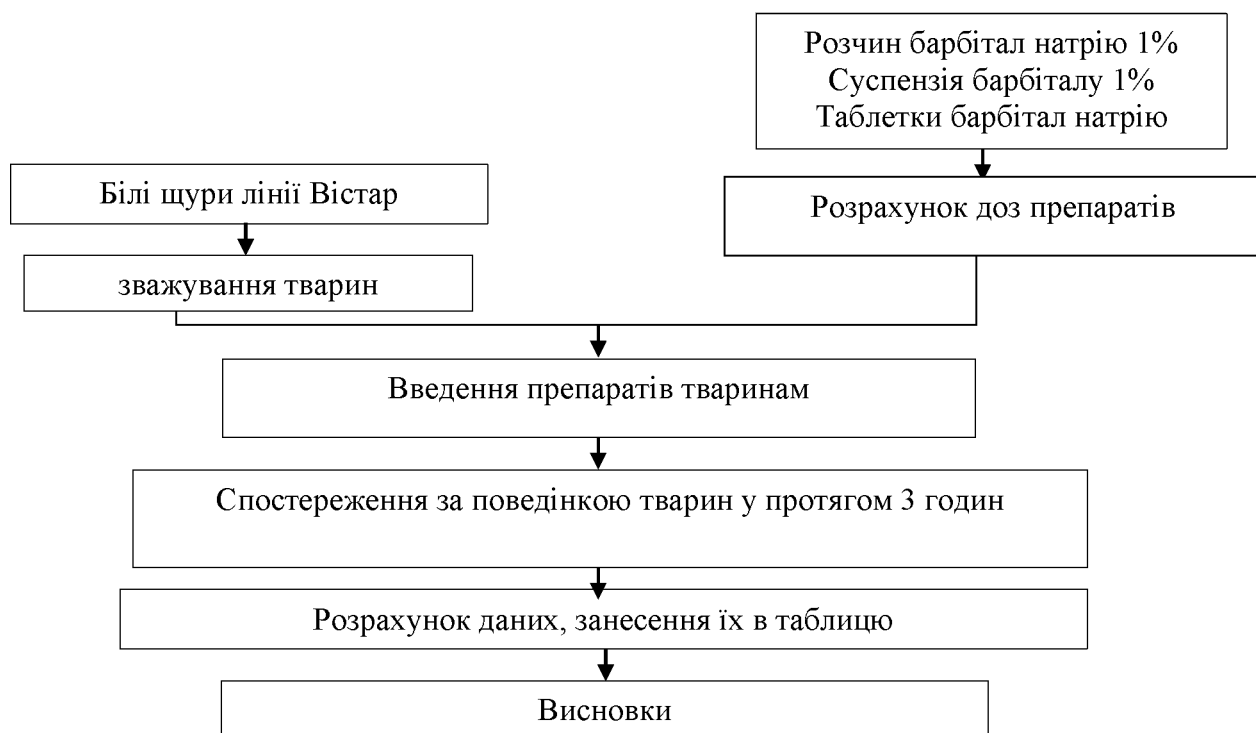
Розчин барбітал-натрію готують в мірній колбі спочатку відважують суху речовину, а потім розчиняють в частині води для ін'єкцій і доводять до мітки, фільтрують у флакон, перші порції повертають на фільтр, далі поступають аналогічно. Приготовлені лікарські речовини не стерилізують. Згідно з даними літератури їх готують в асептичних умовах.

Приготування 1% суспензії таблеток барбітал-натрію. Таблетки подрібнюють в ступці. Точну наважку таблеток в перерахунку на вміст діючої

речовини відвшуюють на ВР-1 і поміщають в ступку, додають спочатку невелику кількість води очищеної, а потім воду, яка лишилась.

Додаток 1

АЛГОРИТМ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ШЛЯХУ ВВЕДЕННЯ, ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ І ПРОСТОЇ ХІМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БАРБІТАЛУ І БАРБІТАЛ-НАТРІЮ НА ШВИДКІСТЬ ПОЧАТКУ І ГЛИБИНУ СНА У ЩУРІВ



Визначення снодійного дії барбіталу і барбітал-натрію

Снодійну дію отриманих препаратів вивчають на щурах. У дослідах використовують білих щурів лінії Вістар масою 200-220 г. Тварин зважують і розраховують дозу препаратів.

Препарати вводять з розрахунку 10 мг / 100 г маси тварини, в перерахунку на обсяг - 1 мл на 100 г.

Одному щуру вводять «per os» 1% суспензію барбіталу внутрішньом'язово (в м'яз спини). Іншій тварині вводять аналогічну дозу 1% розчину барбітал-натрію внутрішньочеревним введенням. Третьому щуру - розтерту з водою таблетку барбітал-натрію - «per os». Четвертого щура використовують в якості контролю.

Піддослідних тварин поміщають під скляні ковпаки, забезпечуючи вільний доступ повітря. Протягом трьох годин спостерігають за поведінкою щурів, фіксуючи час настання міорелаксації задніх кінцівок, дрімотного стану, сну (бокове положення), початок рухів, повної активності. Тривалість сну визначають за різницею між часом початку рухів і настанням сну. Отримані дані внесіть в табл. 1.

Таблиця 1

**ТРИВАЛІСТЬ І ГЛИБИНА СНОДІЙНОЇ ДІЇ
БАРБІТАЛУ І БАРБІТАЛ-НАТРІЮ ПРИ РІЗНОМАНІТНИХ ШЛЯХАХ
ВВЕДЕННЯ РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

Найменування препарату	Маса тварини, г	Доза, мг / 100 г	Шлях введення	Час настання ефекту, хв			
				Міорелаксація задніх кінцівок	Дрімота без рухів	Тривалість сну	Повна активність
Суспензія барбіталу 1%							
Розчин барбітал-натрію 1%							
Таблетки барбітал натрію							

Після виконання завдання сформулюйте висновки про швидкості настання і глибини снодійного дії барбіталу і барбітал-натрію при різних шляхах введення, а також вплив простої хімічної модифікації лікарської форми.

Завдання № 2

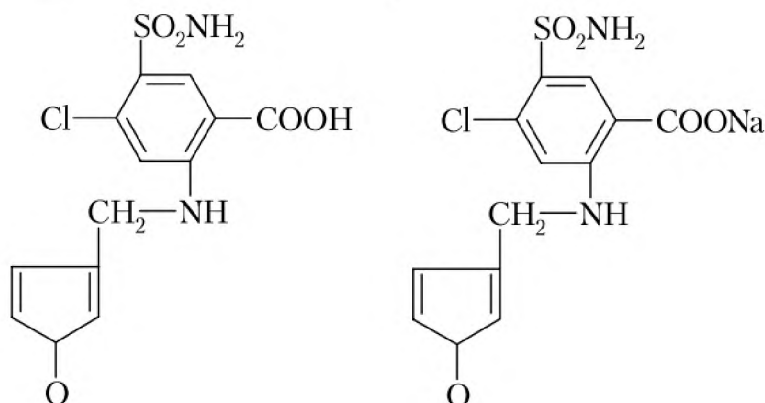
Методичні рекомендації до виконання завдання

Фуросемід (4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфомоїлантронілова кислота) випускається у вигляді таблеток для орального застосування і ампулоvanого розчину для парентерального введення (лазикс).

Склад:

Таблеток		Ампулоvanого розчину	
Фуросеміду	0,04	Фуросеміду	0,02
Молочного цукру	0,02	1n p-ну їдкоого натру	0,064
Пшеничного крохмалю	0,036	Натрію хлориду	0,015
Талька	0,003	Води	
Стеарата магнію	0,001	(насиченою CO ₂) до	2 мл
1 таблетка	0,100	1 ампула	2 мл

У таблетках фуросемід міститься в кислотній формі (1), а в ампулах у вигляді натрієвої солі (2).

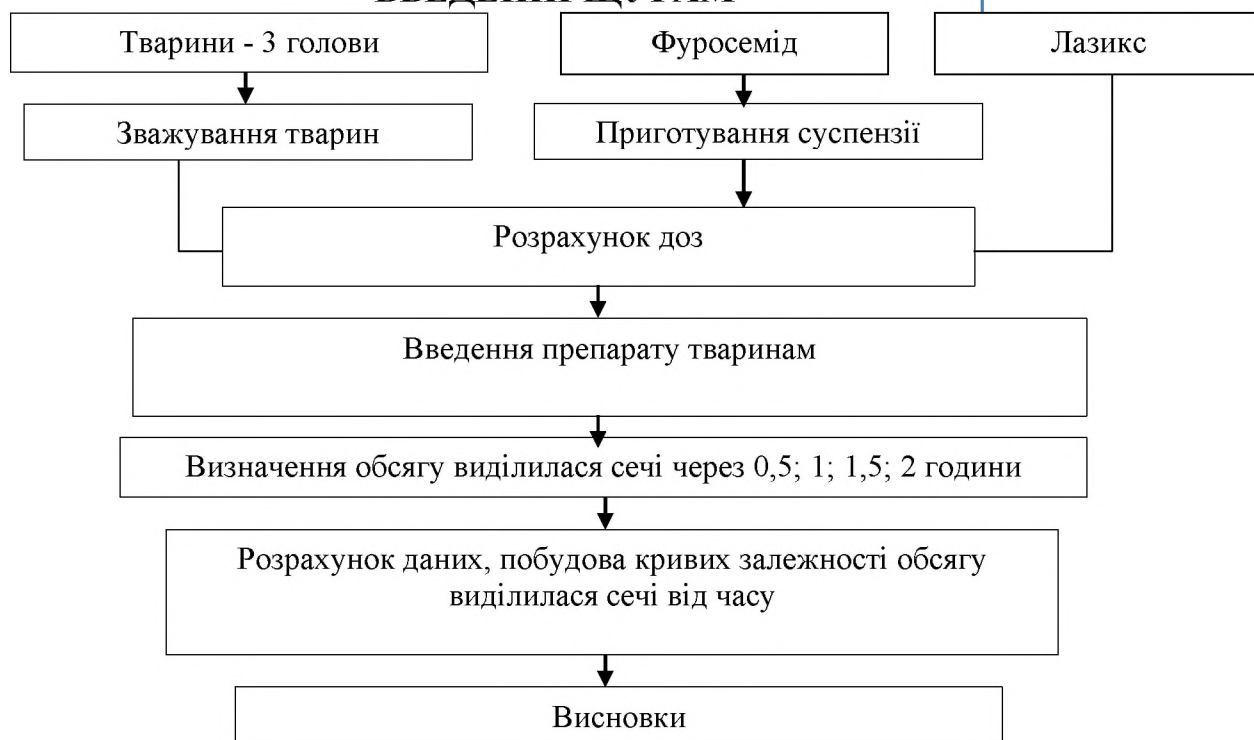


Натрієва сіль фуросеміду легко розчинна у воді, кислотна форма нерозчинна, тому їх вводять тваринам у вигляді водного розчину і суспензії відповідно. Для спрощення експерименту (тільки в навчальних цілях) можна обмежитися однією твариною на кожне визначення.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 2 (додаток 2).

Додаток 2

**АЛГОРИТМ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРОСТОЇ
ХІМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ І ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ФУРОСЕМІДУ НА
ШВИДКІСТЬ НАСТАННЯ І ВЕЛИЧИНУ ДІУРЕЗ ПРИ
ВВЕДЕННІ ЩУРАМ**



Дослід проводять на трьох білих щурах приблизно однакової маси і віку. Тварин попередньо зважують і вводять «per os» за допомогою канюлі по 1 мл води очищеної на 100 г маси.

Відважують 0,05 г порошку подрібнених таблеток фуросеміду (вміст фуросеміду 0,02 г) і поступово диспергують в ступці з 2 мл води очищеної. Отриману суспензію вводять внутрішньочеревно першому щуру. Другій тварині вводять внутрішньочеревно 2 мл лазиксу, що відповідає 0,02 г натрієвої солі фуросеміду. Контрольній тварині вводять внутрішньочеревно 2 мл води очищеної.

Щурів поміщають в пластмасові лійки і накривають зверху металевими сітками. Під воронки підставляють мірні циліндри місткістю 25 мл. Відзначають початок діурезу і обсяг виділилася сечі через кожні 30 хв протягом 2 х годин. Після закінчення експерименту тваринам вводять «рег ос» за допомогою канюлі 1-2 мл води.

Дані внесіть в таблицю 2. На підставі отриманих результатів побудуйте графік залежності обсягу виділеної сечі від часу в координатах: по осі ординат - об'єм сечі, що виділилася за кожні 0,5 години протягом досліду (V , мл).

Таблиця 2

**ШВИДКІСТЬ НАСТАННЯ І ВЕЛИЧИНА
ДІУРЕТИЧНОГО ЕФЕКТУ НАТРІЄВИХ ТА
КИСЛОТНИХ ФОРМ ФУРОСЕМІДУ ПРИ
ВВЕДЕННІ ЩУРАМ**

№ п / п	Маса тварини, г	Доза фуросеміду, г	Хімічна формула фуросеміду	Час введення	Час початку діурезу, ч, хв	Час від моменту введення препарату, хв	Загальний обсяг виділилася сечі (v), мл						
							Обсяг сечі, яка виділяється за останні 0,5 ч (Δv), мл						
							через 0,5 години	через 1 годину	через 1,5 години	через 2 години			

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив хімічної модифікації фуросеміду на швидкість і величину діуретичної дії при внутрішньочеревному введенні.

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 з наведених показників впливає на розмір забарвленої зони в ході проведення дослідження мазі стрептоциду методом агарових пластинок?

- A. агрегатний стан стрептоциду
 - B. ступінь подрібнення стрептоциду
 - C. явище поліморфізму в мазі
 - D. кількісний вміст стрептоциду
 - E. чистота субстанції
2. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
- A. фізичний стан лікарської речовини
 - B. стать хворого
 - C. супутні патології
 - D. час прийому лікарського препарату
 - E. вагітність
3. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
- A. технологічний процес
 - B. стать хворого
 - C. супутні патології
 - D. час прийому лікарського препарату
 - E. вік хворого
4. Який із перерахованих факторів не відноситься до фармацевтичних?
- A. допоміжні речовини
 - B. проста хімічна модифікація
 - C. лікарська форма і шляхи її введення в організм
 - D. стать хворого
 - E. технологічний процес
5. При виготовленні розчину новокаїну 0,5% його стабілізують розчином:
- A. 0,1 н розчином HCl
 - B. 0,1 н розчином NaOH
 - C. 0,1 н розчином KOH
 - D. 0,1 н розчином Na₂SO₄
 - E. не стабілізують
6. Скільки необхідно взяти етиленгліколю для приготування 100,0 проксанолової основи?
- A. 14,0
 - B. 21,0
 - C. 28,0
 - D. 30,0
 - E. 44,0
7. Пацієнтові потрібно приготувати безжировий крем. Які речовини можна використати як основу такого крему?
- A. Олію соняшникову або бавовникову
 - B. Олію вазелінову
 - C. Карбополова основа
 - D. Вазелін-ланолінову основу
 - E. Вазелін

8. Перемішування середовища розчинення забезпечує:
 - A. рівномірну концентрацію лікарської речовини;
 - B. відтворюваність результатів досвіду;
 - C. збільшення дифузії;
 - D. можливість зміни швидкості розчинення і типу кінетики;
 - E. фармакологічну активність.
9. На якому етапі дослідження методом агарових пластинок використовується реактив ферум (III) хлорид?
 - A. додається до агару при приготуванні
 - B. вводимо в агар після його застигання
 - C. вводимо в мазь перед використанням
 - D. наносимо на мазь після заповнення агарових лунок
 - E. додаємо одночасно в мазь і агар

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.

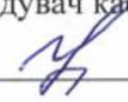
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №6. «Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

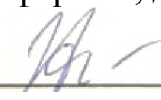
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Практичне заняття №6 Тема: **«Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»**

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 технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток і стабільність ін'єкційних розчинів, а також терапевтичної еквівалентності лікарських препаратів.

Основні поняття: поліморфізм, оптичні властивості, ступінь іонізації речовини.

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:

Терапевтична нееквівалентність - нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій.

Всі фармацевтичні фактори, які впливають на біологічну дію лікарських препаратів, можна розділити на 5 груп:

- Фізичний стан лікарської речовини;
- Проста хімічна модифікація лікарської речовини;
- Допоміжні речовини (їх природа, фізичний стан і кількість);
- Лікарська форма та шляхи її введення в організм;
- Технологічний процес.

Ретельне дослідження відомих випадків терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів показало, що активність діючої речовини (лікарського засобу), його вивільнення з лікарської форми і всмоктування - знаходяться в тісній залежності від фармацевтичних факторів.

Тому вивчення останніх є обов'язковим з точки зору біофармації зважаючи на їх істотного впливу на динаміку біодоступності лікарських речовин, стабільність лікарських препаратів в процесі зберігання і багато інших показників.

З точки зору біофармації та фармакокінетики лікарський препарат буде володіти необхідною біологічною доступністю тільки в тому випадку, якщо лікарська речовина буде представлено в найбільш вигідному стані для резорбтивної процесу (іонно-або молекулярнодисперсному вигляді).

Фізичний стан лікарської речовини

Фізичний стан лікарських речовин впливає на стабільність лікарського препарату в процесі зберігання, терапевтичну ефективність, швидкість всмоктування, розповсюдження та виведення його з організму.

Найбільш суттєво впливає на фармакотерапію ступінь подрібнення і поліморфізм лікарських речовин.

Подрібнення лікарських речовин - це найбільш проста, але в той же час одна з найбільш важливих технологічних операцій, виконувана фармацевтом при приготуванні різних лікарських форм. Дисперсність лікарської речовини впливає не тільки на сипучість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування. Особливо важливим є те, що від розміру частинок залежить швидкість і повнота всмоктування лікарської речовини, а також його концентрація в біологічних рідинах, головним чином в крові, при будь-яких способах його призначення у вигляді різних лікарських форм.

Вплив величини частинок на терапевтичну активність вперше було доведено для сульфаніламідних і, потім, стероїдних препаратів, а також похідних фурану, саліцилової кислоти, антибіотиків і в даний час для протисудомних, знеболюючих, сечогінних, протитуберкульозних, антидіабетичних і кардіотонічних засобів. Так, наприклад, встановлено, що при використанні мікронізованого сульфадиазина, максимальна концентрація його в крові людей досягається на дві години раніше, ніж при призначенні його у вигляді порошку звичайної ступеня подрібнення. При цьому максимальні концентрації сульфадиазину в крові виявляються на 40% вище, а загальна кількість речовини, що всмокталася на 20% більше. Препарат кальциферол здатний всмоктуватися і надавати лікувальну дію тільки тоді, коли розмір частинок менше 10 мкм.

Великий вплив на терапевтичну активність лікарських засобів роблять також поліморфні модифікації.

Поліморфізм (від гр. Слів «poli» - багато, «morphé» - форма) - це властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від одного класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями.

Як відомо, поліморфні модифікації утворюють багато хімічні і, в тому числі, лікарські речовини. З часу відкриття поліморфізму вуглецю Деві (1809) (графіт, вугілля і алмаз) докладно вивчені переходи одних поліморфних модифікацій в інші. При цьому підкреслюється, що *хімічний склад залишається незмінним*, що і приймається в основному за оцінку якості. Огляд робіт з дослідження поліморфізму в лікарських речовинах наведено в роботах А. І. Тенцовой, Халеблейне, Буше, Халабала.

Частинки лікарських речовин у вигляді порошку твердому стані мають різну будову (кристалічна або аморфне), яке залежить від особливості молекулярної структури того чи іншого речовини. Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що лікарські речовини в більшості випадків мають кристалічну будову, внаслідок фіксованого розташування атомів в молекулі і спрямованого росту кристалів в певних умовах в процесі кристалізації. Аморфний стан зустрічається рідше. Будь-який лікарський речовина в певних умовах (*розчинник, температура, тиск та ін.*) Кристалізується в певній системі і володіє певними фізико-хімічними характеристиками (розчинність, температура плавлення, питома поверхня, міцність, форма і розмір часток та ін.) При зміні умов речовина

кристалізується в іншій системі і володіє іншими фізико-хімічними характеристиками, а отже і іншими показниками біологічної доступності. Такі фізичні характеристики порошків в існуючій АНД як «кристалічний», «дрібнокристалічний», «аморфний», «легкий порошок» є достатніми для технологічного процесу, але для виявлення їх впливу на терапевтичну активність потрібні більш точні визначення, які дає кристалохімія.

Існує сім кристалографічних систем (сингоній): моноклінна, діклінная, тригональна, тетрагональна, гексагональна, ромбічна, кубічна, вони служать для ідентифікації лікарських речовин. Андронік І. Я. і Бабіля Ф. В. видали атлас дифрактограм кристалічних лікарських речовин і розробили інформаційно-пошукову систему для ідентифікації кристалічних лікарських речовин по їх дифракційним спектрами. Використання атласу та автоматизованої системи дозволяють прискорити ідентифікацію лікарських речовин.

Утворення різних поліморфних модифікацій може відбуватися і в рідких, і в м'яких лікарських формах. Це спостерігається: при заміні розчинників; при введенні в рідкі або м'які лікарські форми різних допоміжних речовин; при сушки, очищення, приготуванні лікарських препаратів і в процесі їх зберігання.

Явище поліморфізму серед лікарських речовин особливо поширене серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів. Для більшості модифікацій не існує спеціальних назв і їх позначають літерами а, b і т.д. або цифрами I, II, III і т.д.

Облік і раціональне використання явищ поліморфізму лікарських речовин мають виняткове значення для фармацевтичної і медичної практики. Поліморфні модифікації одного і того ж речовини характеризуються різними *константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю*, що в кінцевому результаті і визначає як стабільність речовини, так і його фармакологічну активність.

При цьому особливе значення має *розчинність* різних поліморфних модифікацій, так як від неї залежить абсорбція (всмоктування) лікарських речовин.

Процес розчинення також впливає на ефективність лікарських препаратів.

Розчинність речовин залежить великою мірою від їх *поверхневих властивостей*, у тому числі від *ступеня їх подрібнення*. Значна відмінність у величині часток лікарської речовини може призвести до неоднакової швидкості всмоктування і вмісту в біологічних рідинах одного і того ж препарату, а отже, до можливої його клінічної нееквівалентності.

Зазвичай більш розчинні речовини швидше вивільняються з лікарських форм, швидше всмоктуються, швидше проявляють лікувальну дію. У теж час для пролонгування дії більш придатні важкорозчинні лікарські речовини, щоб створити такі лікарські речовини, іноді створюють середовище, в якій препарат не розчиняється. Наприклад, при призначенні розчину естрадіолу бензоату в олії

препарат надає терапевтичний ефект протягом 3-х діб, а при введенні його у вигляді водної суспензії - близько 3-х тижнів.

Розчинність лікарських речовин може змінюватися в залежності від способів їх *перекристалізації*, а в готових лікарських засобах - від наявності використовуваних *допоміжних речовин* і технології лікарських форм. На розчинність лікарських речовин в лікарських формах впливає і *вибір лікарської форми*. Так, при використанні дуже важко розчинних лікарських речовин у разі перорального їх призначення раціональною лікарською формою є тонка суспензія, такі лікарські речовини краще всього призначати у вигляді еластичних капсул, заповнених суспензією.

Особливо значний вплив на розчинність лікарських речовин надає вибір допоміжних речовин - Солюбілізатор, співрозчинники, поверхнево-активних речовин, що в свою чергу може підвищити ефективність препарату. Це підтверджує необхідність спрямованого використання як допоміжних речовин, так і вибору технологічного способу отримання лікарських форм.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив роблять також їх *оптичні властивості*. Серед оптичних ізомерів немає хімічної відмінності, але кожен з них обертає площину поляризаційного променя в певному напрямку. Не дивлячись на те, що хімічний аналіз повністю підтверджує наявність одного і того ж речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не буде терапевтично еквівалентні.

При всмоктуванні препарату в шлунково кишковому тракті велику роль грає *ступінь іонізації речовини*. Залежно від *концентрації водневих іонів* лікарські речовини можуть бути в іонізованій або неіонізованій формі. рН впливає також на розчинність, коефіцієнт розподілу лікарських речовин, мембранний потенціал і поверхневу активність.

Безводні лікарські речовини або кристалогідрати мають різну розчинність, що призводить до зміни їх фармакологічної дії. Наприклад, швидше розчиняються безводні форми кофеїну, ампіциліну, теофіліну, в порівнянні з їх кристалогідратами, а отже і швидше всмоктуються.

Допоміжні речовини

Допоміжні речовини бувають природного, синтетичного і напівсинтетичного походження. При приготуванні лікарських форм вони можуть виконувати різні функції: розчинників, солюбілізатор, стабілізаторів, основ, ПАР, загусників, емульгаторів, консервантів, коригенти, барвників і т.д.

До таких речовин відносяться: крохмаль, глюкоза, вода очищена, спирт етиловий, вазелін, масло какао, тальк, бентоніти, аеросил, парафін, пшеничне борошно, поліетиленоксиди, різні похідні целюлози та ін

Протягом усієї багатовікової історії фармації допоміжні речовини розглядалися як індиферентні речовини у фармакологічному і хімічному відношеннях, що виконують роль формоутворювача. Вони додавалися до лікарських речовин з метою додання їм відповідної форми, зручної для

застосування, транспортування і зберігання. У виробництві лікарських препаратів використовувалися найбільш доступні і дешеві речовини. При цьому не враховувався вплив природи і кількості допоміжних речовин на біологічну активність лікарських речовин.

Разом з тим, жоден фармацевтичний фактор не робить настільки значного і складного впливу на дію лікарського препарату як допоміжні речовини. Біофармація вперше дала наукове обґрунтування застосуванню допоміжних речовин і показала цілковиту неспроможність емпіричного відношення до них, успадкованого фармацією ще з далекого минулого. Дослідження в області допоміжних речовин були настільки значні і революційні, що це дало підставу деяким вченим визначити біофармація як науку, що вивчає вплив допоміжних речовин на терапевтичну ефективність лікарських препаратів.

На підставі біофармацевтичних робіт було встановлено, що *допоміжні речовини - це не індиферентна маса*, використовувана в чисто технологічному відношенні. Вони володіють певними фізико-хімічними властивостями і залежно від природи субстанції *можуть підсилювати, знижувати, змінювати характер дії лікарських речовин* під впливом різних причин і сполучень (комплексоутворення і адсорбції, молекулярних реакцій і т.д.), у результаті чого може різко змінюватися швидкість і повнота всмоктування лікарського препарату. Взаємодія між лікарськими і допоміжними речовинами може відбуватися як в процесі приготування лікарських препаратів, так і в процесі їх зберігання.

Як відомо, ступінь взаємодії визначається енергією фізико-хімічної або хімічного зв'язку. Якщо *зв'язок нетривка* (вандерваальсови сили - 1 ккал / моль ($4 \cdot 10^3$ Дж) або воднева зв'язок 7-10 ккал / моль), то процес може бути звернемо, оскільки організм впорається з цим зв'язком, може розщепити, видозмінити і лікарська речовина буде утилізовано.

Але якщо утворилася *міцна зв'язок*, ковалентний з енергією в 100-140 ккал / моль, процес можна стати незворотнім, оскільки в організмі немає умов для руйнування цього зв'язку. Тому *допоміжні речовини можуть звести до мінімуму терапевтичну дію лікарської речовини, посилити його аж до токсичного прояву або зовсім змінити*.

Наприклад, комплекс амфетаміну з карбоксиметилцелюлозою практично не всмоктується і відповідно не забезпечується фармакологічний ефект.

Фенобарбітал в поліетеленгліколі слабо розчиняється і, як наслідок, не всмоктується. Комплекси теofilin-фенобарбітал і кальцій тетрациклінової - важкорозчинні сполуки і практично не всмоктується.

Допоміжні речовини можуть не лише знижувати фармакологічна дія лікарських засобів, а й утворювати сполуки, які, навпаки, характеризуються високим ступенем розчинення і біодоступністю (наприклад, полівінілпіролідон-преднізолон; полівінілпіролідон-гризеофульвін; полівінілпіролідон-саліциламід; сорбіт-саліцилова кислота; норсульфазол-сечовина) . Сапоніни посилюють

процеси всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті. Натрій лаурилсульфат прискорює всмоктування пеніциліну, гризеофульвіну та ін

Виборча резорбція також є причиною зміни біологічної активності лікарських речовин.

Біологічні мембрани, через які здійснюється процес всмоктування лікарських речовин, необхідно розглядати як складний рецепторний механізм, через який резорбція здійснюється відповідно до закону Фіка на основі закону дифузії, але в порядку суворої черговості і з різною швидкістю.

Черговість та швидкість резорбції визначаються різними факторами: *час прийому лікарського препарату до їжі або після їжі, вид їжі, кількість і характер заживаємо рідини, час доби, фізіологічний стан слизових, хімічні та фізико-хімічні характеристики лікарських засобів та ін.*

Серед зазначених факторів необхідно розглянути останні при всіх інших рівних умовах. З літератури відомо, що кращої резорбтивної здатності мають дисоціюючі низькомолекулярні з'єднання, речовини, що мають дифільної структуру з метильними, етільними, фенільними та ін радикалами, речовини з більшою спорідненістю до біосредах організму.

Іноді, при певному композиційному складі *допоміжні речовини стають діючими речовинами, а активні інгредієнти стають допоміжними речовинами.*

Не можна поставити чіткої межі між діючою речовиною і допоміжним речовиною в лікарській формі, і тому сучасна фармацевтична наука ставить вимогу при розробці нових лікарських засобів: *встановити ступінь впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність ліків.* Інакше кажучи, допоміжна речовина має застосовуватися не взагалі, а конкретно з індивідуальною субстанцією. *Необгрунтоване застосування допоміжної речовини може призвести до зниження, посилення, зміни лікувального ефекту або повної втрати лікувальної дії лікарської речовини.*

У спеціальній літературі відомі приклади впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність. Наприклад, лактоза зводить до мінімуму дію ізоніазиду, але посилює дію тестостерону, уповільнює дію барбітала. Твін-80 посилює адсорбцію вітамінів А, Д, Е.

Допоміжні речовини, можуть не тільки підсилювати а й зменшувати терапевтичну дію, механічно перегороджуючи шлях до резорбції лікарських речовин.

Серед робіт, присвячених вивченню впливу допоміжних речовин, особливо багато уваги приділяється мазевую і супозиторних основам. Так, професор І.С.Ажгіхін вивчав вплив виду основ на фармакокінетику лікарських речовин в супозиторіях з натрію салицилатом, кислотою ацетилсалициловою, норсульфазолом, ефедрину гідрохлоридом, тетурамом, ізоніазидом, ПАСК, фтивазидом, фуразолідом, бутадіоном та ін. Введення навіть невеликої кількості диметилсульфоксиду призводило до різкого збільшення швидкості адсорбції діючих речовин.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №6. «Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»

Мазі, приготовані на вазеліні, надають поверхневу дію, так як вазелін погано проникає в шкіру і перегороджує доступ лікарської речовини до тканин (мазі сульфаніламідів, фенолів, антибіотиків та ін.)

Заміна вазелін-ланолінової основи на поліетіленгліколевою в комбінованій мазі «Левосин» дозволила в 20-80 разів підвищити її антимікробну дію. У цій мазі використаний потенціюючий ефект ПЕГ-400 на левоміцетин, відкритий П.С.Башурой і В.І.Богдановой. Виявилось, що при розчиненні левоміцетину в ВЕО-400 чутливість різних мікроорганізмів до нього зростає (стафілококів Вуда і сінної палички в 62 рази; черевнотифозних, патогенних кишкових паличок і дизентерійних бактерій Григор'єва-Шига - у 8 разів).

Антимікробний спектр інших антибіотиків при застосуванні подібних основ також зростає, за винятком пеніциліну.

Вибір допоміжних речовин проводиться на науковій і раціональній основі (економічної, естетичної та ін), де передбачається їх функціональне призначення, забезпечення біодоступності, технологічні характеристики, технологічні властивості, економічність і доступність. Таким чином, різноманітність властивостей лікарських і допоміжних речовин і стрімке зростання їх асортименту зобов'язує фахівця відмовитися від спроб перетворення будь-якого допоміжного матеріалу в універсальний, вживаний з будь-яким лікарською речовиною.

Технологічні (виробничі) процеси - це методи, які складаються з певних технологічних прийомів і операцій.

Поведінка лікарських речовин в організмі може залежати від фармацевтичної технології. В аптеках і на заводах лікарські препарати готувалися в точній відповідності з положеннями загальної технології і оцінювалися виходячи з товарознавчих принципів по масі, консистенції, геометричній формі, змістом діючих речовин і ін.

Відкриття в умовах клініки залежності терапевтичної ефективності лікарських препаратів від способів їх приготування означало принципово нове розуміння процесів фармацевтичної технології. Часто зміни в речовині можна визначити хімічними методами, і тільки біологічна оцінка є достовірною при визначенні доброякісності лікарського засобу.

Біофармацевтичні дослідження дозволили дати наукове пояснення ролі технологічних процесів, способів отримання лікарських препаратів в розвитку ефекту. До становлення біофармації цього питання практично не приділялося уваги.

В даний час доведено, що спосіб отримання лікарського препарату багато в чому визначає стабільність лікарської речовини, швидкість його вивільнення з лікарської форми, інтенсивність всмоктування і в кінцевому підсумку його терапевтичну ефективність.

Залежно від фізико-хімічних, фізико-механічних та інших характеристик лікарських форм застосовують специфічні методи їх приготування і апаратуру.

Наприклад, при приготуванні супозиторіїв здійснюють подрібнення, просіювання лікарських речовин, розплавлення основи, змішування, виливання СУПП-зіторной маси в форми, охолодження і т. Д .; при отриманні таблеток - подрібнення, сушіння, просіювання, змішування, грануляцію, опудрування грануляту, пресування, покриття таблеток оболонками.

Серед розмаїття технологічних операцій виробничого процесу приготування лікарських форм далеко не всі операції рівнозначні як щодо фізікомеханічних властивостей лікарських речовин, так і в аспекті їх впливу на фармакокінетику препаратів. Нерівнозначні і важливість лікарських форм в фармакотерапії, і їх поширеність, і ступінь вивченості їх виробничих процесів.

Завдяки популярності таблеток, їх переважному застосуванню порівняно з іншими лікарськими формами, вони стали однією з основних лікарських форм в середині ХХ століття і виявилися найбільш вивченими в фармацевтичному і біофармацевтичному відношенні. Більш того, широкому дослідженню піддаються всі стадії отримання таблеток з метою з'ясування впливу Постадійний операцій на їх фізико-механічні властивості і фармакотерапевтичну ефективність. Особливо ретельному експериментальному вивченню піддалися такі операції, як грануляція, пресування, сушка і т. Д. Теоретично і досвідченим шляхом вже в 60-і роки минулого століття була обгрунтована необхідність раціонального селективного підходу до використання стадій таблетування при приготуванні таблеток.

Дидактичні одиниці:

- Фізичний стан лікарської речовини
- Поліморфізм
- Допоміжні речовини
- Технологічні (виробничі) процеси

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

Відповісти на питання:

1. Вплив технологічного фактора на фармакотерапію.
2. Поняття стабільності лікарських препаратів. Роль стабілізаторів в технології лікарських препаратів.
3. Вплив умов зберігання лікарських препаратів на їх стабільність.
4. Методи визначення стабільності ін'єкційних розчинів.
5. Поняття про терапевтичну нееквівалентності лікарських препаратів і причини її виникнення.
6. Бренди та генерики. Заміна лікарських препаратів їх аналогами.

Вирішити тест:

1. В рецепті виписана присипка, до складу якої входить глюкоза, кислота борна і анальгін в рівних кількостях. Вкажіть інгредієнт, який подрібнюють в першу чергу:
 - А. Кислота борна

- V. Анальгін
 - C. Суміш кислоти борної і глюкози
 - D. Суміш анальгіну і кислоти борної
 - E. Глюкоза
2. Викладач на лабораторному занятті звернувся до студентів із запитанням: “Які речовини із наведеного переліку відносяться до барвних?” Вкажіть правильну відповідь:
- A. Етакредину лактат, протаргол, фурацилін;
 - B. Фурацилін, протаргол, сірка, міді сульфат;
 - C. Сірка, міді сульфат, протаргол, коларгол;
 - D. Рибофлавін, протаргол, сірка, міді сульфат;
 - E. Фурацилін, етакредину лактат, акрихін
3. Викладач попросив студентів перерахувати основні вимоги, які ставляться до порошків. Із перелічених властивостей вкажіть неправильну відповідь:
- A. Однорідність змішування
 - B. Оптимальна дисперсність
 - C. Сипучість
 - D. Оптимальна розчинність
 - E. Стабільність
4. Вкажіть метод одержання таблеток, що забезпечує найбільш швидке вивільнення лікарської речовини:
- A. через освіту твердих дисперсій;
 - B. через вологу грануляцію;
 - C. прямим пресуванням;
 - D. формуванням;
 - E. через структурну грануляцію.
5. Вкажіть основні вимоги, які ставляться до порошків:
- A. Сипучість, однорідність змішування, точність дозування, стабільність, оптимальна дисперсність
 - B. Сипучість, точність дозування, оптимальна розчинність, рівномірний розподіл речовини по всій масі порошку
 - C. Сипучість, однорідність змішування, стабільність, оптимальна розчинність
 - D. Однорідність змішування, сипучість, оптимальна розчинність, стабільність
 - E. Стабільність, стерильність, оптимальна розчинність.
6. Для введення лікарських речовин в основу при гомогенізації мазей в заводському виробництві використовують:
- A. магніострикційні випромінювач;
 - B. паровий змішувач;
 - C. реактор з РПА;
 - D. жорнові млини;

- Е. ультразвукова установка
7. Для відпустки ін'єкційних розчинів застосовують флакони:
- А. Лужного скла
 - В. Нейтрального скла марки НС-1, НС-2
 - С. Парфумерні флакони
 - Д. Кисле скло
 - Е. Борне скло
8. Для інтенсифікації процесів, що відбуваються при виготовленні емульсійних, суспензійних і комбінованих мазей, використовують
- А. РПА
 - В. дискова мазетерка
 - С. дисмембратор
 - Д. змішувач „Юнітрон”,
 - Е. нутч-фільтр.
9. Для приготування мазі фармацевт додатково використав парафін. Вказати яку роль виконує парафін у технології ?
- А. ущільнювач
 - В. основа
 - С. консервант
 - Д. для диспергування порошків
 - Е. емульгатор
10. Для приготування очної примочки з етакридину лактатом провізор-технолог використав в якості допоміжної речовини для створення ізотонічної концентрації натрію хлорид. Оцініть дії провізора.
- 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 примочки з етакридину лактатом не ізотонують
- В. Задачі для самоконтролю з відповідями.**

ІІІ. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання № 1

Встановити вплив технологічних чинників на швидкість розчинення таблеток «Прополін» і вивільнення ФГПП (фенольного гідрофобного препарату прополісу) методом «in vitro».

Завдання № 2

Вивчити вплив кислоти соляної на стабільність розчину новокаїну для ін'єкцій методом «in vivo».

Завдання № 3

Вивчити вплив кислоти соляної на стабільність розчину новокаїну для ін'єкцій методом кількісного експрес аналізу.

Завдання № 4

Встановити терапевтичну еквівалентність таблеток, що випускаються різними виробниками, методом «In vitro».

Завдання № 5

Встановити жарознижуючий ефект таблеток кислоти ацетилсаліцилової, що випускаються різними виробниками методом «in vitro».

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання № 1

Методичні рекомендації до виконання завдання

При розробці твердих лікарських форм обов'язковим є тест розчинності.

Для оцінки швидкості розчинення таблеток використовують прилад «Обертаючийся кошик». Поряд з розчиненням таблеток, яке визначають візуально, також вивчають і вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.

Об'єктами дослідження слугують таблетки «Прополтін», отримані методом прямого пресування і вологої грануляції.

До складу таблеток входять:

Фенольного гідрофобного препарату прополісу 0,010;

Глюкози 0,015;

Лактози 0,040;

Цукрової пудри 0,006;

Крохмалю 0,038;

Кальцію стеарату 0,001;

Всього - 0,110.

Приготування таблеток методом прямого пресування (технологія № 1)

Отриману таблеткову масу пресують у таблетки ядра середньої маси 0,11 г, діаметром 7 мм на ротаційному пресі «Келліан».

Технологія таблеток «Прополін» методом грануляції (технологія № 2)

Просіювання компонентів виконують вручну через шовкове сито № 32 ГОСТ 4403-67. Крохмаль попередньо сушать до залишкової вологості 2,5-3%. Змішування інгредієнтів проводять вручну в спеціальній ємкості протягом 20 хв до однорідної маси. Зволожують 5% розчином крохмального клейстеру в кількості 10% від ваги пігулки маси. Вологий гранулят сушать до залишкової вологості 2,5% при температурі 40 ± 1 °С.

Суху грануляцію проводять шляхом протирання через сито з діаметром отворів 2 мм. Опудрюють кальцію стеаратом і таблетують пуансоном діаметром 7 мм.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 1 (додаток 1).

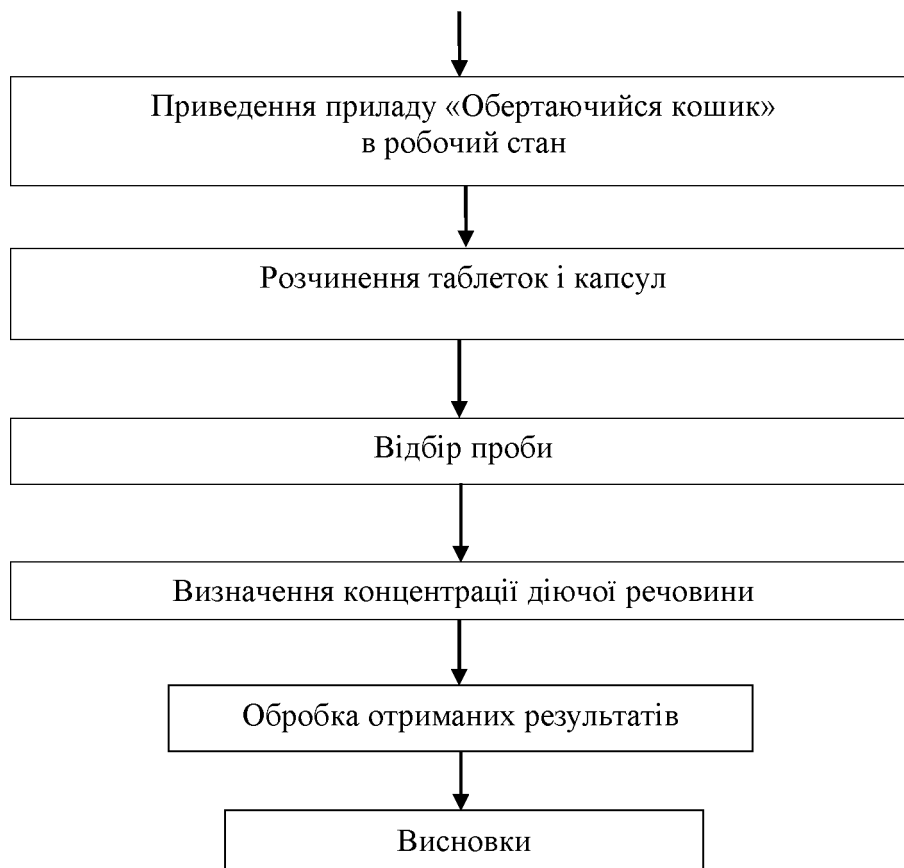
Додаток 1

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ТАБЛЕТОК «ПРОПОЛІН»

Методи курс, фармація

Таблетки «Прополін», отримані методом прямого пресування (технологія № 1) та вологої грануляції (Технологія № 2)

фармація», 5



Отримані дані внесіть в таблицю 1.

Таблиця 1

**ДИНАМІКА РОЗЧИНЕННЯ ТАБЛЕТОК «ПРОПОЛІН»
І ЙОГО ВИВІЛЬНЕННЯ**

№ п/п	Найменування препарату	Час повного розчинення, хв	Оптична щільність розчину (D)	Вивільнення ФГПП, %
1.	Таблетки «Прополін» за технологією № 1			
2.	Капсули «Прополін» за технологією № 2			
3.	Стандартний розчин			

Сформулюйте висновки про вплив методів отримання таблеток «Прополін» на швидкість їх розчинення і ступінь вивільнення ФГПП.

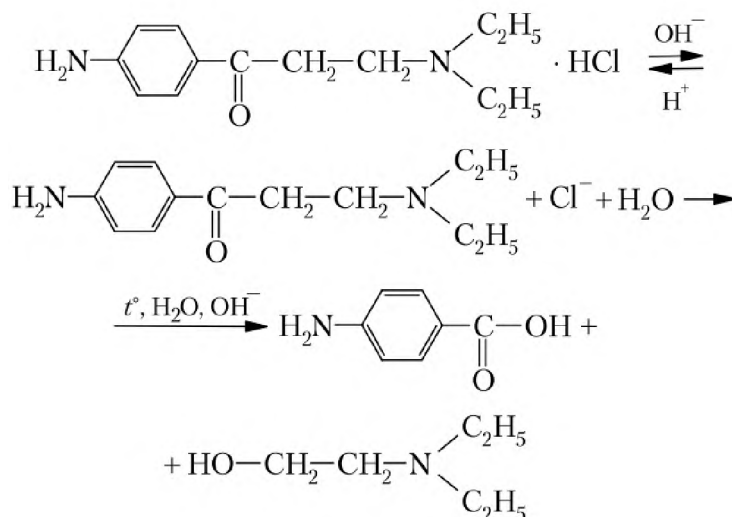
Завдання № 2

Методичні рекомендації до виконання завдання

Розчини новокаїну найбільш стійкі при рН 3,8-4,5. У лужному середовищі легко розкладаються з виділенням новокаїну-основи, в результаті гідролізу якого утворюється фармакологічно неактивні і токсичні продукти (*n*-амінобензойна кислота, анілін і ін.).

Для стабілізації розчинів новокаїну використовують 0,1 н розчин кислоти соляної.

Роль 0,1 н розчину кислоти соляної в якості стабілізатора розчинів новокаїну вивчають методом «In vivo» в дослідах на морських свинках, так як це найбільш чутливий вид лабораторних тварин.



Об'єктом дослідження слугують 0,5% розчини новокаїну для ін'єкцій: розчин № 1, приготовлений в співвідношенні до вимог аналітичної нормативної документації, розчин № 2, приготований без стабілізатора. Як препарат порівняння використовують 0,5% розчин новокаїну заводського виробництва.

Технологія 0,5% розчинів новокаїну для ін'єкцій

Розчин № 1. У асептичних умовах в стерильну мірну колбу ємністю 100 мл поміщають 0,5 г новокаїну, розчиняють в частині води для ін'єкцій, додають 0,4 мл 0,1 н розчину кислоти соляної і доводять до мітки водою для ін'єкцій. рН розчину становить 3,8-4,5, значення якого визначають за допомогою універсального іономеру ЕВ-74.

Розчин фільтрують, дозують у флакони по 50 мл, закривають гумовими пробками під обкатку, контролюють якість розчинів згідно ТНД, потім стерилізують при температурі 100 ° С протягом 30 хв.

Розчин №2 готують аналогічно розчину № 1 без додавання 0,1 н розчину кислоти соляної. Розчини №№ 1, 2 після їх приготування піддають штучному старінню при температурі 100 ° С протягом 95годин. Перед виконанням завдання

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 14

ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 2 (додаток 2).

Додаток 2

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИВЧЕННЯ РОЛІ КИСЛОТИ ХЛОРОВОДНЕВОЇ В 0,5% РОЗЧИНІ НОВОКАЇНУ МЕТОДОМ «IN VIVO»



Визначення місцевоанестезуючої дії 0,5% розчинів новокаїну

Дослід проводять на чотирьох морських свинках, яким на початку експерименту звільняють від шерсті ділянку шкіри (2,5 × 2,5 см) в задньобочковій поверхні спини. Двом тваринам під шкіру вводять по 0,25 мл досліджуваних розчинів №№ 1, 2, третій тварині - препарат порівняння, четвертому - такий же обсяг води для ін'єкцій.

Наявність анестезії у тварин виявляють шістьма уколами голкою в область введення кожні 5 хв протягом півгодини.

Позитивною відповіддю вважають скорочення шкіри навколо ін'єкції, яке супроводжується руховою реакцією і писком тварини. Стовідсоткову анестезію відзначають в тому випадку, якщо ні на один з шести уколів відповідної реакції тварини не спостерігається.

Результати досвіду внесіть в таблицю 2 і на їх основі побудуйте криві залежності місцевоанестезуючої дії від часу для кожного препарату (ефект в% - по осі ординат, час у хв - по осі абсцис).

Таблиця 2

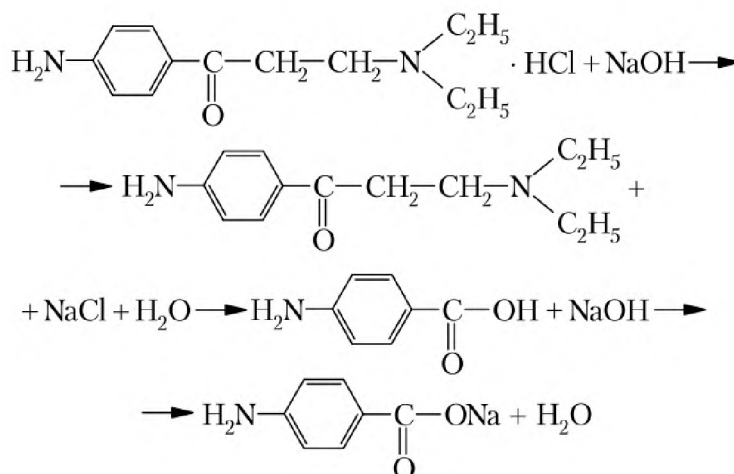
МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧУ ДІЮ 0,5% РОЗЧИНІВ НОВОКАЇНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

№ п/п	Найменування препарату	Маркування тварини	Кількість негативних реакцій (n)								
			Ефект (%)								
			5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	25 хв	30 хв			
			n	n	n	n	n	n			
			%	%	%	%	%	%			

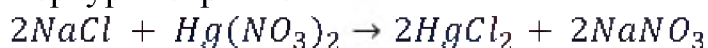
На підставі отриманих даних сформулюйте висновки про вплив кислоти соляної на стабільність розчинів новокаїну для ін'єкцій і прояв місцевоанестезуючого дії.

Методичні рекомендації до виконання завдання

Кількісне визначення розчинів новокаїну проводять методом експрес аналізу, в основі якого лежить реакція нейтралізації.



Утворився в результаті реакції нейтралізації натрію хлорид визначають меркуриметрично:



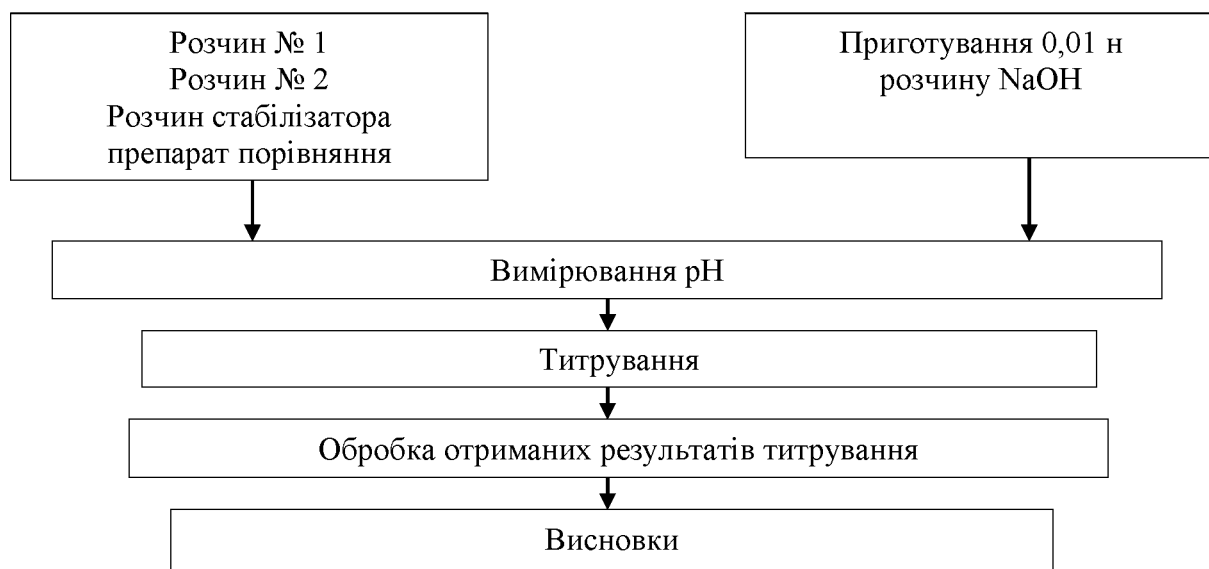
Об'єкти дослідження див. заняття № 5 (завдання № 2).

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 3 (додаток 3).

Кількісне визначення хлористоводорідної солі новокаїну проводять методом титрування. На початку за допомогою іономера ЕВ-74 визначають рН всіх аналізуючих препаратів. Для цього необхідно не менше 30 мл досліджуваних розчинів. У конічні колби ємністю 30 мл відмірюють по 5 мл розчинів і титрують свіжоприготовленим 0,01 н розчином натру їдкого в присутності 1 краплі індикатора метиленового червоного до зміни забарвлення від рожевого до жовтого. Після чого додають 1 краплю дифенілкарбазону і титрують 0,1 н розчином ртуті нітрату до синьо-фіолетового фарбування.

Паралельно проводять контрольний дослід. У мірну колбу на 100 мл вносять 0,4 мл 0,1 н розчину кислоти хлороводневої і доводять водою для ін'єкцій до мітки.

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИВЧЕННЯ РОЛІ КИСЛОТИ ХЛОРОВОДНЕВОЇ В 0,5% РОЗЧИНІ НОВОКАЇНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ МЕТОДОМ ЕКСПРЕС-АНАЛІЗУ



Вміст новокаїну (X , %) розраховують за формулою:

$$V = \frac{|V_n - (V_c + V_k)| \cdot T \cdot КП \cdot 100}{5}$$

де V_n - кількість 0,1 н розчину ртуті нітрату, пройденого на титрування аналізованого препарату (мл);

V_c - кількість 0,01 н розчину натрію гідроксиду, пройденого на титрування аналізованого препарату (мл);

V_k - кількість 0,01 н розчину натрію гідроксиду, пройденого на титрування контрольної проби (мл);

T - титр 0,1 н розчину ртуті нітрату:

1 мл 0,1 н розчину ртуті нітрату відповідає 0,02728 г новокаїну гідрохлориду;

$КП$ - поправочний коефіцієнт.

Отримані дані внесіть в таблицю 3.

Таблиця 3

ВМІСТ НОВОКАЇНУ В АНАЛІЗОВАНОМУ РОЗЧИНІ

№ п/п	Найменування препарату	рН	Вміст новокаїну (%)

На підставі отриманих даних сформулюйте висновки про вплив кислоти соляної на стабільність розчину новокаїну для ін'єкцій.

Завдання №4

Методичні рекомендації до виконання завдання

Виявити вплив деяких фармацевтичних факторів на терапевтичну еквівалентність лікарських препаратів можна, використовуючи найпоширеніші ліки, такі як таблетки анальгіну, стрептоциду, кислоти ацетилсаліцилової, що випускаються різними виробниками.

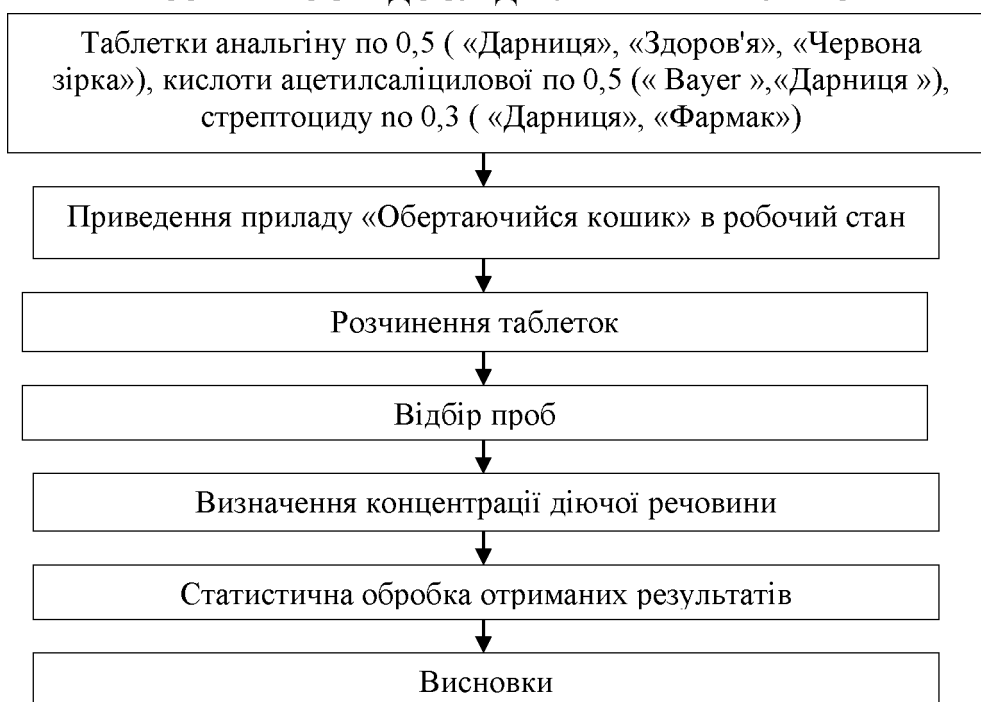
Об'єктом дослідження слугують таблетки анальгіну по 0,5, що випускаються фірмою «Дарниця», «Здоров'я», «Красная звезда», таблетки кислоти ацетилсаліцилової фірм «Bayer», «Дарниця» по 0,5, стрептоцид по 0,3 - «Дарниця» і «Фармак». У дослідах можна використовувати таблетки, які випускаються й іншими фірмами.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 4 (додаток 14).

Методика експериментальної роботи викладена в занятті № 3 (завдання № 1).

Додаток 4

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ТАБЛЕТОК



Вивчення розчинення і вивільнення діючої речовини з таблеток анальгіну, які випускаються різними виробниками

Кількісне визначення анальгіну

Розчини, отримані при визначенні тесту «розчинення», фільтрують, відмірюють 2,5 мл фільтрату, поміщають в мірну колбу на 25 мл, доводять до обсягу спиртом етиловим 95%, переносять в конічну колбу ємністю 100 мл і титрують 0,1 н розчином йоду до появи жовтого забарвлення йоду, яке не зникає протягом 30 секунд.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №6. «Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»

Вміст анальгину ($X, \%$) розраховують за формулою:

$$X = \frac{V \cdot T \cdot КП \cdot 100}{5},$$

де V - кількість 0,1 н розчину йоду, витраченого на титрування аналізованого препарату (мл);

T - титр 0,1 н розчину йоду, 1 мл 0,1 н розчину йоду відповідає 0,01667 анальгину;

$КП$ - поправочний коефіцієнт.

Час розчинення твердих лікарських форм та відсоток вивільнення діючих речовин внесіть в табл. 17.

Приклад розрахунку

1. Час повного розчинення, в хв:

$$(25 + 26 + 26 + 26 + 27) : 5 = 26 \text{ (хв).}$$

Розрахунок помилки досліду:

№ досліду	α	α^2	$\Sigma\alpha^2$
1	26 - 25 = 1	1	
2	26 - 26 = 0	0	
3	26 - 26 = 0	0	2
4	26 - 26 = 0	0	
5	26 - 27 = -1	1	

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n(n-1)}} = \sqrt{\frac{2}{5(5-1)}} = 0,32$$

$$\epsilon_{\alpha} = S_{\bar{x}} \cdot t_{\alpha}$$

$$\epsilon_{\alpha} = 0,32 \cdot 2,776 = 0,889 \approx 0,89$$

$$k = n - 1; 1 \cdot 5 - 1 = 4; \text{ при } k = 4, t_{\alpha} = 2,776$$

$$\bar{X} \pm \epsilon_{\alpha} = 26,0 \pm 0,89$$

2. Вивільнення анальгину після повного розчинення, в%

$$(80,2 + 84,0 + 78,1 + 83,0 + 78,0) : 5 = 80,7 \text{ хв.}$$

Розрахунок помилки досліду:

№ досліду	α	α^2	$\Sigma\alpha^2$
1	80,7 - 80,2 = 0,5	0,25	30,42
2	80,7 - 84,0 = -3,3	10,83	
3	80,7 - 78,1 = 2,6	6,76	
4	80,7 - 83,0 = -2,3	5,29	
5	80,7 - 78,0 = 2,7	7,29	

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{30,42}{5(5-1)}} = 1,23$$

$$\varepsilon_{\alpha} = 1,23 \cdot 2,776 = 3,41$$

$$\bar{X} \pm \varepsilon_{\alpha} = 80,7 \pm 3,41$$

Кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової

5 мл фільтрату збовтують з 10 мл нейтралізованого по фенолфталеїну спирту етилового 95% протягом 10 хв. Рідина охолоджують при температурі 8-10 ° С і титрують з тим же індикатором 0,1 н розчином натрію гідроксиду до рожевого фарбування. Вміст кислоти ацетилсаліцилової розраховують за формулою, описаною вище. Титр 0,1 н розчину натрію гідроксиду 0,01802 г.

Кількісне визначення стрептоциду

У мірну колбу на 100 мл вносять 10 мл аналізованого фільтрату і 2,5 мл 10% розчину кислоти хлороводневої. Колбу поміщають на 10 хв в ванну з льодом, далі додають 5 мл 0,5% свіжоприготовленого розчину натрію нітрату. Через 5 хв додають 1 г сечовини і збовтують. Через 15 хв додають 1 мл 0,5% свіжоприготовленого розчину тимолу в 10% розчині натрію гідроксиду і 5 мл 10% розчину натрію гідроксиду. Через 10 хв доводять водою до мітки. Вміст стрептоциду визначають на фотоелектроколориметрі КФМ-Ц-2 з синім світлофільтром (максимум пропускання 400 нм) в кюветі з товщиною шару 10 мм. В якості контролю використовують суміш всіх реактивів, оброблену аналогічно.

Фотоелектроколориметр КФМ-Ц-2 попередньо калібрують по стандартному розчину.

Приготування стандартного розчину

У мірну колбу на 1000 мл вносять 0,05 г (точна наважка) стрептоциду, розчиняють в 10 мл спирту і доводять водою до мітки. В 1 мл розчину міститься 0,05 мг стрептоциду.

У мірну колбу на 100 мл вносять 6 мл Приготування го розчину стрептоциду, додають 4 мл води очищеної і далі надходять, як зазначено в методиці кількісного визначення стрептоциду.

Приготований стандартний розчин використовують для калібрування фотоелектроколориметра КФМ-Ц-2, встановлюючи масштаб таким чином, щоб показання приладу чисельно збігалися з концентрацією речовини в межах ± 2 одиниці рахунку ($0,3 \pm 0,02$). Розрахунок кількості стрептоциду (X , мг), вивільненого з таблеток за певний проміжок часу, проводять за формулою:

$$X_n = \frac{C_n \cdot V_1}{V} + Y_n,$$

де C_n - вміст стрептоциду в 2 мл діалізату, знайденого за показниками приладу (мг);

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №6. «Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»

V - об'єм діалізат, відібраного для аналізу (мл);

V_1 - обсяг діалізату в осередку камери (мл);

Y_n - кількість стрептоциду, що міститься в раніше відібраному діалізаті (мг)

$Y_1 = 0; Y_2 = C_1; Y_3 = C_1 + C_2.$

Отримані дані внесіть в табл. 4.

Після виконання завдання сформулюйте висновки про наявність терапевтичної нееквівалентності у лікарських препаратів, що випускаються різними виробниками.

Таблиця 4

ДИНАМІКА РОЗЧИНЕННЯ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГІНУ, КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ, СТРЕПТОЦИДУ ЇХ ВИВІЛЬНЕННЯ

№ п / п	Найменування препарату	Час повного розчинення, с	Час відбору проб. с	Вивільнення діючої речовини, %
1.	Таблетки анальгін по 0,5 фірми «Дарниця»			
2.	Таблетки анальгін по 0,5 фірми «Здоров'я»			
3.	Таблетки аспірин по 0,5 фірми «Красная звезда»			
4.	Таблетки аспірин по 0,5 фірми «Вауер»			
5.	Таблетки кислоти ацетил саліцилової по 0,5 фірми «Дарниця»			
6.	Таблетки стрептоциду 0,3 ВАТ «Фармак»			
7.	Таблетки стрептоциду 0,3 фірми «Дарниця»			

Завдання №5

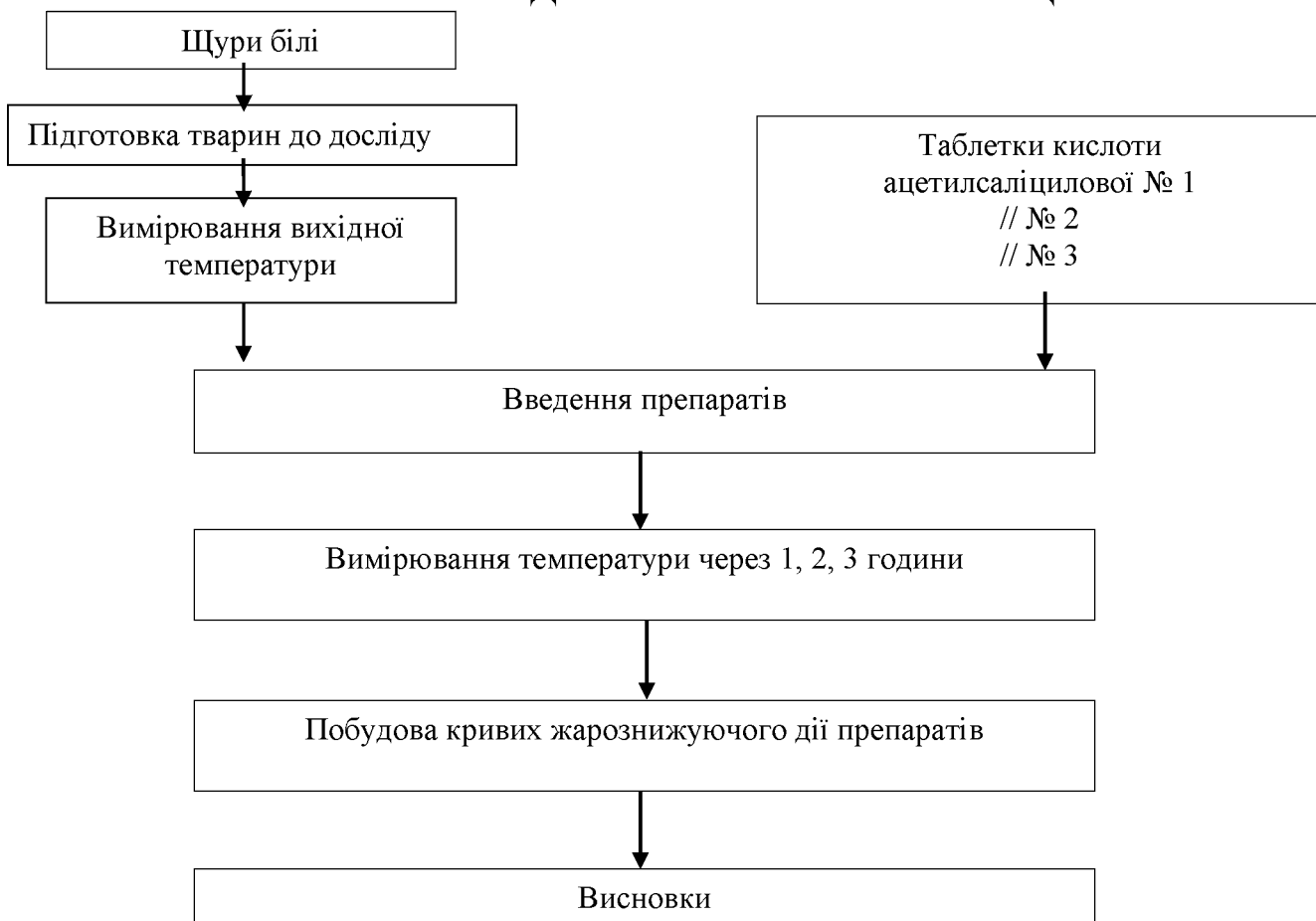
Методичні рекомендації до виконання завдання

Наявність терапевтичної нееквівалентності у лікарських препаратів можна встановити методом «in vitro» на лабораторних тваринах. Як об'єкти дослідження можна використовувати аналоги жарознижуючих лікарських препаратів, випускаємих різними виробниками.

Об'єктом дослідження слугують таблетки кислоти ацетилсаліцилової, що випускаються різними заводами. Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 5 (додаток 5).

Додаток 5

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ ПО ВИВЧЕННЮ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ КИСЛОТИ АЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ



Визначення жарознижувальної дії кислоти ацетилсаліцилової

Жарознижувальні властивості препаратів оцінюють за їх здатності надавати гіпотермічний ефект. Лихоманку викликають внутрішньовенним введенням 50 мпд пірогенала на 100 г маси тварини. На фоні максимального підвищення температури (через 2 години) вводять «per os» досліджувані препарати в дозі 98 мг/кг (ОД₅₀ препарату) у вигляді суспензії з водою очищеною (2 мл на тварину).

Температуру вимірюють у прямій кишці кожну годину протягом 3-ох годин з допомогою термометра ТПЕМ-1. Отримані результати внесіть в таблицю 5.

Таблиця 5

ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНУ ДІЮ КИСЛОТИ АЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ НА МОДЕЛІ ПІРОГЕННІЙ ЛИХОМАНКИ У ЩУРІВ

Назва препарату	Доза, мг / кг	Шлях введення	Температура тіла щурів, ° С			
			Вихід.	1 год.	2 год.	3 год.

На основі отриманих даних побудуйте криві залежності жарознижуючого дії препарату ($^{\circ}\text{C}$) від часу (t , год).

Після виконання завдання сформулюйте висновки про терапевтичну еквівалентність таблеток кислоти ацетилсаліцилової і її залежності від змінних фармацевтичних факторів.

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. Для приготування присипки з натрієм тетраборатом цю речовину подрібнювали в присутності допоміжної речовини. Вкажіть її:

- A. Вода
- B. Гліцерин
- C. Спирт етиловий
- D. Димекси
- E. Олія вазелінова

2. Для фільтрування спиртового розчину йоду на заводі був використаний нутч-фільтр із залізною ємністю. Які технологічні порушення виробництва спиртового розчину йоду були допущені?

- A. Технологія вірна
- B. не допускається контакт заліза з йодом на виробництві
- C. не допускається використання нутч-фільтра
- D. не допускається використання нутч-фільтра і контакт заліза з йодом на виробництві
- E. розчин йоду на заводі взагалі не фільтрують

3. Для яких лікарських речовин використовують технологію заморожування

- A. вітамінів
- B. ферментів
- C. гормонів,
- D. антибіотиків,
- E. сульфаніламідів.

4. До якої температури необхідно нагріти термостат, щоб можна було в ньому помістити чашки з агаром?

- A. 35°C
- B. 36°C
- C. 37°C
- D. 39°C
- E. 38°C

5. Завод по виробництву олійних ін'єкційних розчинів отримав ампули з маркуванням: ІП-2В, УСП-1, ІП-2, АБ-1, ВВ-2. Які з них доцільно використати у виробництві?
- A. ІП-2В
 - B. УСП-1
 - C. ВВ-2
 - D. АБ-1
 - E. ІП-2
6. Збільшити фармацевтичну доступність таблеток, що містять важкорозчинні у воді лікарська речовина, можливо:
- A. зменшуючи ступінь дисперсності субстанції;
 - B. вводячи оптимальну кількість ПАР;
 - C. вводячи оптимальну кількість допоміжних речовин;
 - D. використовуючи грануляцію;
 - E. змінюючи форму кристалів.
7. Згідно правила Вант-Гоффа при підвищенні температури на 10 0С фізико-хімічні процеси, що протікають у ліках, прискорюються у:
- A. 2-4 рази
 - B. 8-10 раз
 - C. 4-8 раз
 - D. 2 рази
 - E. 10 і більше раз
8. Інтервал часу від початку виготовлення розчину для ін'єкцій до стерилізації не повинен перевищувати:
- A. 1 година
 - B. 2 годин
 - C. 3 години
 - D. 4 години
 - E. 24 години
9. Методом прямого пресування одержують таблетки із таких лікарських речовин, які відповідають наступним вимогам:
- A. добра пружність, ізодіаметрична форма кристалів, насипна маса, добра пресованність
 - B. пористість, добра розчинність
 - C. добра сипучість, пресованність, ізодіаметрична форма кристалів, низька адгезійна здатність до прес-інструменту
 - D. низька адгезійна здатність до прес-інструменту, пористість, пружність, ізодіаметрична форма кристалів
 - E. добра пружність, ізодіаметрична форма кристалів, насипна маса, добра пресованність

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №6. «Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»

10. На виробництві 10% розчину кальцію глюконату для ін'єкцій було проведено розчинення при кімнатній температурі. Вкажіть на недоліки в технології і їх ймовірні наслідки

А. Приготування 10% розчину кальцію глюконату проводять при нагріванні протягом 3 год

В. Технолог вчинив все вірно

С. Приготування 10% розчину кальцію глюконату проводять при нагріванні протягом 1 год

Д. Приготування 10% розчину кальцію глюконату проводять при охолодженні протягом 1 год

Е. Приготування 10% розчину кальцію глюконату проводять в гомогенізаторах

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.: «МОРИОН», 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.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №6. «Вплив технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток та стабільність ін'єкційних розчинів. Терапевтична нееквівалентність лікарських препаратів.»

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 №7. «Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

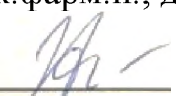
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Практичне заняття №7 Тема: **«Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»**

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 фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.

Основні поняття: кінетика, дисковий метод, прилад з кошиком.

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:

Розчинення і його кінетика

Визначення розпаданя твердих лікарських форм не дозволяє повною мірою зробити висновок про вивільнення лікарських речовин з розпалися лікарських форм і внаслідок цього є малопідходящими для оцінки біологічної доступності ліків.

До числа більш надійних методів оцінки якості ліків, завдяки яким виключається їх терапевтична неадекватність, відносяться методи з визначення швидкості розчинення лікарських речовин.

Під ступенем розчинення твердої дозованої форми розуміють кількість (частку) діючої речовини у відсотках, яке повинне перейти в розчин за певний проміжок часу.

Методи оцінки розчинення лікарських речовин незамінні при порівнянні різних лікарських форм однієї і тієї ж речовини і при контролі якості в промисловому процесі.

Під час розчинення відбуваються два процеси: вивільнення молекул з кристалічних зв'язків і їх дифузія в розчинник. Швидкість розчинення представлена часом, необхідним на звільнення молекули від кристалічного зв'язку, і часом, необхідним на дифузію. Її можна обчислити по наступному рівнянню:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{K \cdot D}{D + K + h} \cdot O \cdot (C_s - C),$$

де dm / dt - кількість речовини, що переходить у розчин за одиницю часу;

K - константа швидкості;

O - поверхня розчиненої речовини;

C_s - насичена концентрація даної речовини;

C - концентрація даної речовини в певний час;

D - коефіцієнт дифузії;

h - товщина дифузійного шару.

Під час розчинення поверхневий і дифузійний процеси не знаходяться в рівновазі. Рівняння розчинення дозволяє виводити і визначати параметри, від

яких залежить швидкість розчинення. До таких параметрів відносяться температура, розчинність, поверхню, в'язкість.

Вплив температури при визначенні швидкості розчинення виявляється в тому, що всі випробування проводяться при однаковій температурі (37 ° С).

Під розчинністю розуміється концентрація розчинюваної речовини в насичених розчинах при певній температурі. Розчинність лікарських речовин наводиться в фармакопеях і підручниках.

Розчинність слабких електролітів змінюється зі зміною рН. Для слабких кислот швидкість розчинення зростає із збільшенням рН, а для слабких основ - падає. Розчинність солей відрізняється від розчинності відповідних кислот або основ. Наприклад, натрієві та калієві солі слабких кислот, так само як і солі сильних кислот зі слабкими основами, розчиняються краще, ніж вільні кислоти або основи. Пояснюється це буферною потужністю дифузійного шару.

Розчинення прямо пропорційно величині поверхні кристалів. Встановлено, що дифузійний шар, який утворюється біля кристалів, має приблизно ту ж величину, що і їх радіус.

Розчинення починається зі змочування поверхні кристалів. Змочуваність представлена різницею між поверхневим натягом кристалів і поверхневим натягом розчинника, а це є функцією кута дотику, який стискає розчинник між кристалом і повітрям. Якщо цей кут менше 50 °, то змочування позитивне, і воно тим більше, чим менше кут. Якщо поверхня легко змочується, розчинення відбувається швидше. Якщо розчинник має однаковий з поверхнею кристалів заряд, то вони відштовхуються один від одного, тому швидкість розчинення зменшується. Крім змочуваності, тут проявляється також фактор утворення поверхні кристалів. Змочувані кристали правильної структури будуть розчинятися повільніше, ніж незмочувані кристали з відхиленнями у решітці. Однак, якщо кристали з деформацією решітки добре змочуються, то вони будуть розчинятися істотно швидше, ніж змочувані кристали з правильною ґратами, що тільки підтверджує значення поверхневого натягу.

Зміни у величині поверхні кристалів при управлінні швидкістю розчинення на практиці використовується дуже часто (при мікронізованих лікарських речовинах досягається хороша абсорбція, і дозу можна зменшувати без зниження терапевтичної концентрації в крові).

Розчинення протікає тим швидше, чим менше буде в'язкість дифузійного шару.

Наведене рівняння розчинення нехтує впливом перемішування, а виходить з припущення константного змочування. Точно визначити вплив швидкості перемішування неможливо, оскільки необхідно враховувати щільність, величину і вид кристалів твердої речовини, в'язкість, кількість і температуру рідкої фази, вид мішалки і змішувача, спосіб циркуляції та інші фактори. Тобто швидкість перемішування і залежні від неї параметри повинні підтримуватися константно.

Крім того, передбачається, що розчинення відбувається на поверхні; ефект перемішування розчинника в кожній області кристалів однаковий, кристали при розчиненні зберігають свій вигляд; і форма кристалів - куляста.

Методи і пристрої

Для визначення швидкості розчинення було розроблено безліч методів і пристроїв (з цією метою можуть також використовуватися і пристрої за визначенням розпадаємості).

Пристрої й методи дослідження розчинення мають відповідати таким умовам:

- вигляд, розміри і положення кожної окремої частини пристрої повинні бути точно визначені;
- пристрій повинен бути відносно простим, не складним в обслуговуванні, що пристосовується до змінившися умовам досліду, а при повторному досліді повинно давати відтворювані результати;
- процес розчинення, що протікає в пристрої, має корелювати з процесом абсорбції *in vivo*;
- пристрій має бути керованим, забезпечувати зміна швидкості, рівномірний нетурбулентного перемішування;
- конструкція приладу повинна дозволяти вкладання зразків в розчинник при працюючому пристрої і підтримання їх в незмінному положенні, при якому зразки повністю занурені в розчин. У процесі розчинення зразок повинен піддаватися лише мінімальному механічному впливу для підтримки стандартних умов своєї мікросередовища;
- посуд для розчинення повинна бути закритою, щоб не випаровувався розчинник, і прозорою, що спрощує спостереження за процесом розчинення. Розчинник повинен мати стандартний склад;
- пристрій повинен бути придатним для розпадаючихся, нерозпадаючихся, флотаційних, а також дрібно подрібнених твердих лікарських форм.

Дисковий метод. Цей метод придатний для визначення фактичної швидкості розчинення. Метод був багатократно модифікований, причому запропоновані зміни стосувались частоти обертання, виду рукоятки для кріплення зразка і регулювання руху розчинника.

У даному методі таблетка кріпиться парафіном до акрилової рукоятки (диску), і з розчинником стикається тільки одна поверхня таблетки. Рукоять з пробєю обертається в посудині, що містить 200 мл розчинника, при температурі 37 ° С. Число обертів - 300 або 400 в хвилину.

Метод з використанням лабораторного склянки. У цьому методі використовується 250 мл розчинника, підігрітого до температури 37 ° С. Перемішування забезпечується пропелерною мішалкою, розташованої по центру. Число обертів - 60 об / хв. У даному методі критично оцінюється спосіб розмішування зразка (взаєморозташування зразка та мішалки). Щоб запобігти зміні положення зразка, було запропоновано використовувати циліндричну

посуд з напівсферичним дном. Тим самим вдалося зафіксувати положення зразка, але зміну геометричної форми посуду спричинило за собою зміну процесу розчинення.

Модифікацією, яка дозволила ту ж проблему, являється вкладання зразка в рукоять або в кошик. Незмінність положення кошики, закріпленої на металевій підставці, забезпечується магнітом, який знаходиться під дном дослідної кошики. У іншому виконанні цих пристроїв фіксація зразка здійснюється пластинками, пристосованими для кріплення таблетки або капсули. Пластинки виготовляються з органічного скла або тефлону і дозволяють кріпити безліч (як правило, шість) капсул або таблеток. При використанні такого пристрою зникають труднощі, пов'язані з оцінкою капсул, які мають тенденцію плавати на розчиннику або прилипати до стінки. Циркуляція розчинника біля зразка також стає більш регулярною.

Метод обертового кошика. Визначення розчинення проводять в пристрої, що складається з дослідної ємності і кошики з неіржавіючої сталі.

У літературі часто обґрунтовуються переваги цього методу, але слід зазначити і деякі його недоліки:

- Частинки розпавшогося зразку закупорюють отвори кошика і спотворюють умови розчинення, в основному це відбувається з капсулами;
- Частинки скупчуються в різних частинах ємності і нерівномірно потрапляють в потік розчинника, тобто розчинювана речовина розподілена нерівномірно в загальному обсязі розчинника;
- На кошику залишаються бульбашки повітря, які перешкоджають процесу розчинення;
- Неправильне розташування рукояті кошики або її невелика деформація викликають неправильні коливання, а тим самим змінюється загальний характер циркуляції навколо зразка;
- Кислота хлористоводнева викликає корозію сітки кошика і обмежує термін її експлуатації;
- Метод не реєструє зміни у допоміжних речовинах;
- Швидкість і інтенсивність переміщення великі, і тому час, призначений для визначення розчинення, істотно скорочується порівняно з часом, встановленим при абсорбції *in vivo*.

Даний метод був неодноразово модифікований і автоматизований. Простою модифікацією була переробка кошики, яка полягала у фіксації плечиків к мішалки до дна кошика, щоб перешкоджати утворенню нерухомого шару розпалися частинок, обложених на дні ємності під кошиком. У результаті поліпшувалося розподілення розчиненої речовини в розчиннику, але одночасно збільшувалася інтенсивність циркуляції.

Інша переробка полягала в заміні частого сита рідкісним, що дозволило поліпшити циркуляцію розчинника. Кошик пропонувалося встановити на горизонтальну вісь, оскільки таким чином таблетка перебувала на однаковій

відстані від центру обертання, незалежно від швидкості обертання кошики. Перемішування також стало більш рівномірним.

Віддаленою модифікацією кошикового методу можна вважати пристрій, в якому кошик перебуває в горизонтальному положенні, з низькою частотою обертання, приближеної до перистальтичного руху ШКТ. Взяття проби на визначення лікарської речовини відбувається в задані інтервали автоматично. Перевага пристрою полягає в тому, що воно придатне для оцінки препаратів з керованим вивільненням лікарської речовини.

Тест на розчинність з описом зовнішнього вигляду ємності і кошики наведено в ДФУ (ст. 2.9.3, с. 153).

Для проведення тесту на розчинність може використовуватися прилад з лопаттю-мішалкою, кошиком або, у спеціальних випадках, з проточною кюветою, якщо немає інших вказівок в АНД. У кожному конкретному випадку використання тесту «Розчинення» повинно бути вказано наступне:

- використовуваний прилад, а в тих випадках, коли застосовується прилад з проточною кюветою, повинен бути зазначений також тип проточної кювети;
- Склад, обсяг і температура розчинюючої середовища;
- Швидкість обертання або швидкість протікання середовища розчинення;
- Час, метод і обсяг відібраного випробуваного розчину або умови для безперервного контролю;
- Метод аналізу;
- Кількість або кількості діючих речовин, які повинні розчинитися за зазначений час.
- Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик лікарської форми.

Прилад з кошиком (рис. 1) включає в себе:

- циліндричний посудину 1 з боросилікатного скла або іншого відповідного прозорого матеріалу з напівсферичним дном і номінальною місткістю 1000 мл з кришкою 2, яка уповільнює випаровування; в кришці має бути центральний отвір для осі мішалки і інші отвори для термометра 3 і пристроїв, що використовуються для отримання рідини;

- мішалку 4, що складається з вертикального вала 5, до нижньої частини якого прикріплена циліндрична кошик. Кошик (рис. 1, б) складається з двох частин: верхня частина А з отвором 2 мм приварена до валу і забезпечена трьома пружними затискачами 6, що дозволяють видаляти нижню частину кошики для введення досліджуваного препарату і міцно утримують її концентрично з віссю судини під час обертання; нижня частина Б кошики, що представляє собою зварену у вигляді циліндра оболонку 7 з дроту діаметром 0,254 мм і площею отворів 0,381 мм²; корзинка з золотим покриттям товщиною 2,5 мкм може використовуватися для проведення випробувань в розведеною кислотному середовищі; дно кошика має бути на висоті 25 ± 2 мм від внутрішньої поверхні

дна посудини; верхня частина вала повинна приєднуватися до мотору, забезпеченому регулятором швидкості; мішалка повинна обертатися плавно, без помітних хитань;

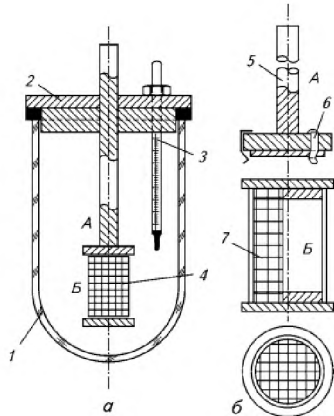


Рис. 1 Устаткування з кошиком (по ДФУ):

а - схема загального вигляду приладу в зборі;

б - елементи кошики (внизу - вид зверху)

- водяну баню, яка підтримує постійну температуру середовища розчинення $37,0 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Прилад з лопатою (рис. 2) включає в себе:

- посудина 1 з кришкою 2 ідентичні описаним вище для приладу з кошиком;
- мішалку 4, що складається з вертикального вала 5, до кінця якого прикріплена лопать 6, що має форму частини кола, відрізаного двома паралельними хордами; мішалка повинна обертатися плавно, без помітного коливання;

- водяну баню, яка підтримує постійну температуру середовища розчинення $37,0 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

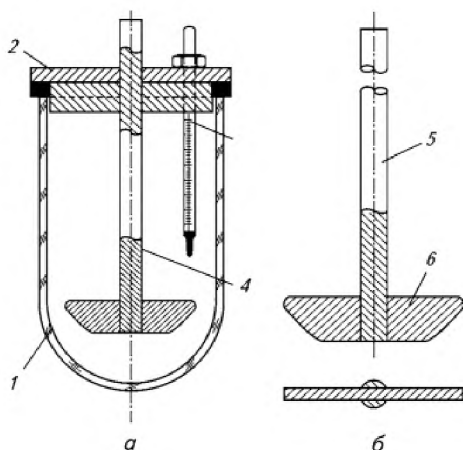


Рис. 2. Устаткування з лопатою-мішалкою (по ДФУ):

а - схема загального вигляду приладу;

б - лопать-лялечка (внизу - вид зверху в розрізі)

Середовище розчинення. Якщо середовищем розчинення є буферний розчин, то його рН встановлюється з точністю до 0,05 від зазначеного значення.

Перед проведенням випробування з середовища розчинення видаляються розчинені гази, оскільки вони можуть викликати утворення бульбашок, які суттєво впливають на результати.

Методика (по ДФУ, с. 155). Поміщають вказаний обсяг середовища розчинення в посудину, збирають прилад, нагрівають середу розчинення до температури $37,0 \pm 0,5$ °С і видаляють термометр.

Поміщають одну одиницю досліджуваного препарату в прилад. Для приладу з лопаттю перед початком обертання лопаті поміщають препарат на дно посудини; тверді дозовані форми, які при цьому можуть спливати, поміщають на дно посудини горизонтально за допомогою відповідного пристрою, наприклад дроту або скляній спіралі.

Для приладу з кошиком препарат поміщають в суху кошик, яку опускають в відповідне положення перед початком обертання.

Слід вжити заходів для недопущення присутності бульбашок повітря на поверхні препарату. Обертання лопаті або кошики із зазначеною швидкістю ($\pm 4\%$) починають негайно.

Відбір проб і оцінка результатів. У зазначений час або через зазначені інтервали, або безперервно здійснюють відбір проб по 1 мл вказаного обсягу або обсягів з області посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошики або лопаті на відстані не ближче 10 мм від стінки судини. Виключаючи ті випадки, коли використовуються безперервні вимірювання (відібрана рідина при цьому повертається назад в судину) або коли відбирається тільки одна порція рідини, слід компенсувати відібраний обсяг рідини додатком рівного об'єму середовища розчинення або відповідними змінами в розрахунках.

Відібрану рідину фільтрують, використовуючи інертний фільтр з відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції активного компонента з розчину і не містить таких речовин, що екстрагуються середовищем розчинення, які впливали б на результати зазначеного аналітичного методу. Аналіз фільтрату проводять методом, зазначеним в приватних статтях. Кількість діючої речовини, розчиненого зазначений час, виражається у відсотках від змісту, зазначеного в розділі "Склад".

Для проведення даного випробування виробники випускають сучасне обладнання. Наприклад, Р'агшаТев1 (Німеччина) виробляє більше 20 видів установок для тестування на розчинення таблеток і капсул. На рис. 3 приведена семипозиційна модель РТWS 3СЕ, яка містить сім круглодонних судин з кришками, плексигласову водяну баню з кришкою, електропідйомний прилад, покриті тефлоном лопатеві мішалки і кошики. У комплекті передбачений набір пристосувань для установки глибини і центрування мішалок. Електронний контролер швидкості обертання мішалок дозволяє регулювати частоту обертання від 20 до 250 об / хв. Вбудований термостат-циркулятор підтримує температуру в діапазоні від 25 до 45 °С з точністю $\pm 0,2$ °С. Деякі моделі

комплектуються знімним термодатчиком з можливістю визначення температури в кожному з судин.



Рис. 3 Установа для тестування на розчинення таблеток і капсул виробництва Pharmatest (Германія) модель PTWS 3CE

У сучасних приладах для тестування на розчинність передбачені зручні електронні або рідкокристалічні дисплеї для відображення заданої і поточної швидкості перемішування і температури, часу тестування, величини рН і т. п.

Існують повністю автоматичні високопродуктивні системи випробування на розчинність, що дозволяють не зупиняти експеримент навіть в нічний час і у вихідні дні. У них автоматизовані заповнення судин середовищем для випробування, введення зразків, вибір середовища і вимірювання, а також миття судин після проведення тестування. Аналіз концентрації може здійснюватися за допомогою підключеного спектрофотометра.

Проточний метод. Недоліки кошикові методу і методу з використанням лабораторного склянки підштовхнули дослідників на розробку проточного методу, при цьому вони прагнули вдосконалити циркуляцію при перемішуванні, яка залежить від розмірів і виду ємності, обсягу розчинника, положення і виду мішалки і т. Д. Ці впливи важко піддаються стандартизації, великий об'єм розчинника (майже 2000 мл), який використовується в даних методах, не придатний в умовах *in vivo*.

Крім того, у всіх методах зі склянкою концентрація лікарської речовини зростає від нуля до межі насичення або до концентрації, що відповідає повного розчинення. Це зростання концентрації не відповідає зростанню концентрації *in vivo*, оскільки в останньому випадку розчинене і абсорбоване речовина виводиться з місця абсорбції.

У проточному пристрої матеріал вкладається в колбу, розташовану вертикально, на сито, через яке проходить розчинник. Проходженням через сито утворюється рівномірно розподілене ламінарний плин. На певній висоті колба перекрита іншим ситом, що перешкоджає проходженню розчинених частинок. Профільтрована їм рідина придатна для аналітичного визначення розчиненого лікарської речовини. Розчинник в пристрої рухається перекачуванням; при проходженні через теплообмінник він нагрівається до заданої температури. Удосконаленням течії розчинника можна імітувати умови проходження розчиненого ліки через біологічну мембрану. В інших пристроях цього виду

перемішування забезпечується потоком рідини, створюваним перистальтичним насосом. Утворився потік є серією односпрямованих імпульсів без перемішування рідини розчину, що проходить до колби близько зразка. Колба має вигляд ділильної лійки, що сприяє тому, що швидкість потоку падає у міру збільшення відстані від зони перемішування. Рідина подається в рівній горизонтальній площині, і в колбі не утворюється ніяких мертвих точок, що експериментально підтвердилося за допомогою забарвлених розчинів.

При розробці проточних методів, крім вертикальної колби, використовувалася і колба, орієнтована горизонтально.

Можна сказати, що у всіх проточних методів багато спільного. Пристрої мають однакові основні частини, такі як резервуар, насос, теплообмінник, колбу (колону), рукоять для таблетки, фільтрувальну систему для визначення розчиненого речовини.

Розчинник зберігається в резервуарі і або циркулює в системі, або проходить через неї. Рух розчини-теля здійснюється насосом: коливальним, пульсаційним або відцентровим.

Колба, як правило, циліндрична, розташована вертикально або горизонтально. Горизонтально розташовані колби не виправдали себе, потік розчинника в них не-ламінарії, і навколо зразка виникає турбуленція. При досвіді з таблетками, що містять барвник, виявилось, що в горизонтальній колбі розчин речовини утримується на дні, в верхніх шарах практично знаходиться один розчинник.

Потік розчинника може бути висхідним або низхідним. Спадний потік вигідний тим, що немає зворотного припливу під впливом поділу щільності розчину і розчинника, але труднощі виникають, коли досвід починається. Переважніше метод з висхідним потоком. Перебіг рідини має бути ламинарним. Утворенню цього типу течії сприяють вкладаються в колбу кульки зі скляної вати або фільтр з спеченого скла, марля.

Вкладання зразка є критичним моментом цих дослідів. Таблетка не повинна в процесі досвіду змінювати своє положення, вона повинна залишатися в центрі потоку розчинника. Як правило, таблетка фіксується в марлі, скляної вати або скляними кульками. Скляні кульки - це не найвдаліший спосіб, оскільки вони впливають на таблетку механічно.

Проточний метод з точки зору подальшого розвитку вважається перспективним. У порівнянні з методом обертової кошики він має перевагу в менш інтенсивному перемішуванні, що наближає його до умов *in vivo*.

Проточний прилад (по ДФУ, рис. 4) включає в себе:

- резервуар 1 для середовища розчинення;
- насос 2, який прокачує середу розчинення вгору через проточну кювету;

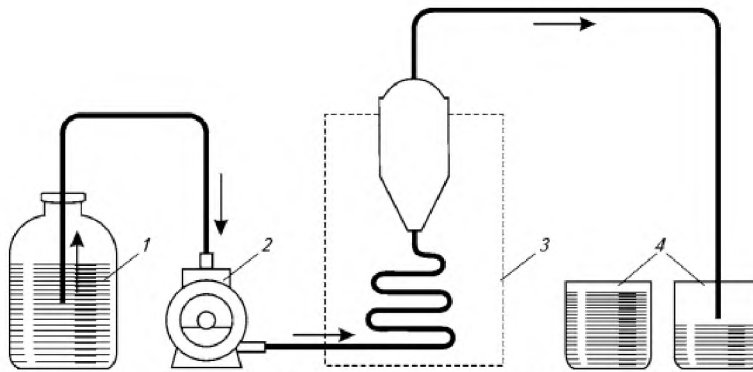


Рис. 4 Проточний прилад (по ДФУ)

- проточну кювету 3 (рис. 5) з прозорого матеріалу, встановлену вертикально, яка складається з фільтруючої системи, що запобігає втрату нерозчинених частинок і водяної бані, що підтримує постійну температуру середовища розчинення $37,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$;

- ємність 4 для збору аналізованої проби.

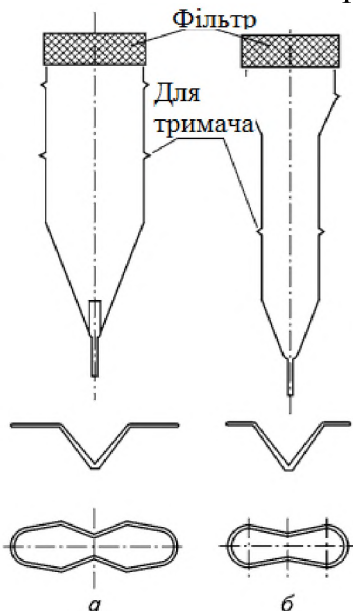


Рис.5 Проточні кювети по (ДФУ): а - осередок 22,6 мм; б - осередок 12,0 мм

Середовище розчинення (див. «Метод обертається кошики»). Методика (по ДФУ, с. 155). Щоб уберегти вхід в камеру, призначений для рідини, на дно конуса поміщають одну кульку діаметром $5 \pm 0,5$ мм, потім скляні кульки відповідного розміру, краще діаметром $1 \pm 0,1$ мм. За допомогою спеціального тримача поміщають одну одиницю досліджуваного препарату в кювету на поверхню (або всередину) отриманого шару скляних кульок. Збирають фільтрує головку.

Нагрівають середу розчинення до температури $37,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Використовуючи відповідний насос, пропускають із зазначеною швидкістю ($\pm 5\%$) середу розчинення через дно кювети для отримання відповідного безперервного потоку.

Відбір проб і оцінка результатів. Відбір проб завжди проводять у вихідного отвору кювети незалежно від того, відкрита ланцюг або закрита. Виключаючи ті випадки, коли використовуються безперервні вимірювання (відібрана рідина при цьому повертається назад в судину) або коли відбирається тільки одна порція рідини, слід компенсувати відібраний обсяг рідини додатком рівного об'єму середовища розчинення або відповідними змінами в розрахунках.

Відібрану рідину фільтрують, використовуючи інертний фільтр з відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції активного компонента з розчину і не містить таких речовин, що екстрагуються середовищем розчинення, які впливали б на результати зазначеного аналітичного методу. Аналіз фільтрату проводять методом, зазначеним в АНД. Кількість діючої речовини, розчиненого зазначений час, виражається у відсотках від змісту, зазначеного в розділі "Склад".

Проходження лікарських речовин через мембрани

У той час як в однокамерних моделях досліджується швидкість розчинення твердої речовини у воді або в буферних розчинах, що імітують соки шлунково-кишкового тракту, при вимірюванні проходження лікарських речовин в дво- і трикамерних моделях визначається розчинення разом з переходом розчиненої речовини в жирову середу (відношення рівноваги і перенесення), що відповідає проходженню лікарської речовини через ліпоїдний кишковий бар'єр або проходженню лікарської речовини з водного середовища травного тракту через кишкову мембрану у водне середовище плазми крові.

З фізичної точки зору суть даного методу полягає у визначенні розподільного коефіцієнта між водою і жирової середовищем і визначенні константи швидкості проникнення.

Освіта рівноваги в системі двох змішуються рідин залежить від швидкості перемішування, поверхні, в'язкості розчинника, розчинності речовини в неводному фазі і від рН.

Мембранні системи використовуються з метою отримання систем, транспортувальні характеристики яких співвідносилися б з пасивної абсорбцією в організмі людини. Такі системи дозволяють проводити дослідження багатьох змінних, що діють в умовах *in vivo*, а також використовуються для оцінки здатності нових лікарських речовин проходити через травні мембрани.

Мембрани моделей для вивчення проникнення лікарських речовин повинні мати наступні властивості:

а) мембрана повинна бути тонкою, щоб кількість що залишилися в ній лікарських речовин було мінімальним;

б) транспортування лікарської речовини через мембрану повинна бути заснована на розчинності лікарської речовини в мембрані (мембрани, в яких можливе проходження через пори, не придатні для даної мети);

в) мембрана повинна бути досить стійкою до механічних навантажень, щоб під час експерименту не порушувалася її чутливість;

г) мембрана повинна дозволити доводити кореляцію між швидкістю проникнення і абсорбцією *in vivo*.

Мембрани моделей діляться на дві групи: першу складають мембрани біоекспериментальних моделей, які служать для біохімічного та біофізичного досліджень ролі і функції мембрани і сконструйовані на молекулярному рівні; другу групу складають біотранспортуючі мембрани, які служать для дослідження транспортування. Йдеться про проникненні, при якому з одного боку мембрани виникає сорбція, а з іншого - десорбція лікарської речовини.

Штучні ліпоїдні мембрани можна отримати трьома способами.

Перший спосіб полягає в висушуванні розведеного розчину, що містить ліпоїдо та її носій.

Стабільність утвореної таким чином мембрани залежить від профільтованого речовини (носія), яким, як правило, можуть бути колодій, альгінани або синтетичні полімери. Утворити цим способом мембрану з однаковою величиною пір нелегко, оскільки є багато факторів, що впливають: склад вихідної речовини і його концентрація, вміст води в використовуваному речовині, якість і властивість поверхні, на якій утворюється мембрана, температура і час сушки, вологість, здатність набухання висушеної мембрани та ін.

Прикладом мембран цього типу служать мембрана, що складається з етилцелюлози, рідкого парафіну і біологічного елемента (лецитину і холестерину), яка дуже добре імітує умови *in vivo*. Необхідною складовою частиною мембрани виступає лецитин, оскільки він є основним елементом біологічних мембран. Своїми гідрофільними групами лецитин впливає на розчинність лікарської речовини в мембрані. Важливо відзначити, що розчинність лікарської речовини в лецитині істотно відрізняється від розчинності в інших ліпоїдних речовинах, наприклад в рідкому парафіні, маслах, жирних кислотах і т. П.

Другий спосіб полягає в просочуванні (імпрегнації) відповідного носія (тканини, плівки) ліпоїдо. В якості носія використовувалася лляна, шовкова тканина, поліамід, фільтрувальна папір, плівка з ацетилцелюлози, поліетилену, полівінілхлориду тощо, як просочувальних ліпоїдних речовин - рідкий парафін, натуральні і синтетичні фосфоліпіди, рослинні масла, жирні кислоти і їх ефіри, ізоамілацетат, діізопропіладипат, трибутилфосфат і ін. При виготовленні цих мембран важливо, щоб в їх склад входило просочувальне речовина, тому що пори самого носія повинні бути більше величини молекул проникаючого речовини. Недолік даного способу полягає в тому, що для просочення найчастіше застосовуються речовини, чужі організму (рідкий парафін, рослинні масла, трибутилфосфат). Відомий приклад таких мембран - мембрани в ресорбційній моделі фірми Sartorius.

Третім способом є використання плівки, яка самостійно виконує функцію ліпоїдного бар'єру. Неполлярною мембраною цього типу служить диметилполісилікон.

Швидкість проникнення залежить від властивостей дифузійного шару на поверхні мембрани, від умови повільного перемішування, яке відповідає повільному перемішуванню шлункового і кишкового вмісту. Істотний вплив дифузійного шару на проникання частково спростовує теорію розподілу речовини в залежності від рН, оскільки в дифузійному шарі рухаються також іонізована і неіонізована форми лікарського речовини.

Методи і пристрої (дво- і трикамерні). Методи і пристрої для визначення вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів діляться на дві групи. Першу утворюють дво- і трикамерні моделі без твердої мембрани, другу - пристрої і методи, які використовують одну з вищеописаних твердих мембран.

Методи і пристрої без твердої мембрани. Головний представник двухкамерної моделі - пристрій, який виготовляється під назвою ресомат. Конструкція пристрою заснована на зведенні, що абсорбція лікарської речовини залежить від розчинення в травних соках і від розподільного коефіцієнта даної речовини між ліпоїдному і водною фазою.

У двокамерному пристрої речовина, розчинена у водному середовищі, приходить в зіткнення з ліпоїдному фазою. Завдяки змішуванню розчинена речовина відносно швидко розподіляється між водою і ліпоїдному фазою. Зміст лікарської речовини в ліпоїдному фазі дискретно аналізується. Ця модель дозволяє досліджувати вплив допоміжних речовин, структури лікарського препарату, рН, в'язкості.

До найбільш відомих представників трикамерних моделей без твердої мембрани відноситься трубочка у формі перевернутої букви епсилон з водними фазами в обох плечах і ліпоїдному фазою, що з'єднує обидві фази. Коли лікарська речовина розчинна в одній з фаз, то при повільному перемішуванні коливальним рухом пристрою лікарська речовина розподіляється в усі три фази. Процес транспортування лікарської речовини можна визначити кількісно в будь-який з трьох фаз.

Методи і пристрої з твердої мембраною. Ядром усіх пристроїв, в яких використовуються тверді мембрани, є проникні осередки, які повинні забезпечувати цілісність мембрани, константну температуру, дозволяти здійснювати перемішування й вилучання.

Було описано та сконструйовано безліч проникних осередків, які досить відрізняються один від одного. Основними відмітними ознаками можна назвати їх величину і форму.

Розрізняються три основних типи проникних осередків. Щодо простою системою є горизонтальна, в якій мембрана розташована між двома камерами. Верхня камера буває відкрита або закрита. Нижня камера забезпечена магнітними мішалками.

Другий тип проникних осередків має мембрану, укріплену на кінці циліндра, зануреного в ємність з великою місткістю.

Третій тип проникних осередків має вертикальну мембрану. Серед пристроїв цієї групи найбільш відома так звана ресорбційна модель фірми Sartorius, яку виготовляють в промислових умовах.

Розчинення лікарської речовини і абсорбція - це два взаємопов'язаних кроку, що залежать один від одного в більшій чи меншій мірі і впливають один на одного: з одного боку, додається кількість абсорбованої речовини пропорційно кількості лікарської речовини, що знаходиться в розчині; з іншого боку, розчинення, особливо в важкорозчинних речовинах, може залежати, крім іншого, від швидкості транспортування в середовищі. Обидва процеси визначають швидкість вторгнення лікарської речовини в середовищі, і тільки один з них носить вирішальний характер, що впливає з співвідношення швидкості розчинення і швидкості абсорбції. На відміну від розчинення, яке на підставі комплексних залежностей (наприклад, змінних даних від форми застосування) лише зрідка слід простим закономірностям.

Дифузія розчинених речовин в травному тракті в більшій чи меншій мірі гальмується їжею. При повному голоді цей емпіричний фактор має величину, рівну 1, після легкого сніданку - приблизно 0,8, після обіду - близько 0,3.

Для згаданого пристрою фірми Sartorius було підготовлено кілька видів мембран, причому в більшості випадків мембранний фільтр з нітроцелюлози просочували лауриловим спиртом, ламіновим маслом, каприлової, лінолової кислотою або сумішшю цих речовин в різних об'ємних співвідношеннях. Проникнення через ці мембрани порівнювали з результатами, отриманими в досвідом *in vivo*. Найбільш прийнятних результатів домоглися з мембранним фільтром, просоченою сумішшю кислоти каприлової з лауриловим спиртом. Для вимірювань були використані дві проникні осередки.

У першій з них водний розчин лікарської речовини знаходиться в одній камері, друга камера заповнена штучної плазмою. Під час досліду осередок обертається навколо осі лікарської речовини в площині мембрани, що забезпечується рухом металевого диска, що переміщує їх зміст.

В іншій - обидві водні фази (розчин лікарської речовини і штучна плазма) знаходяться в двох підігрітих ємностях, вміст яких переміщується. За допомогою насоса обидві ці камери потрапляють в проникну осередок, і настає проникання. Кількість лікарської речовини, що пройшов через мембрану, фіксується через певні проміжки часу.

Згадані осередки і мембрани використовувалися при конструюванні ресорбційної моделі Sartorius, яка служить для визначення констант швидкості лікарських речовин. Отримані результати знаходяться в кореляції з величинами, отриманими *in vivo*.

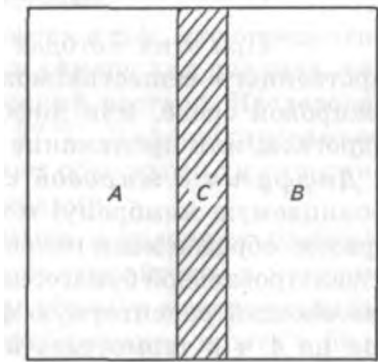


Рис. 6 Прилад для вивчення проникнення лікарської речовини з маз в рідке середовище

А- камера , заповнена зразком мазі

В-рецепторна фаза

С-целофан

Камера може бути споряджена мішалкою

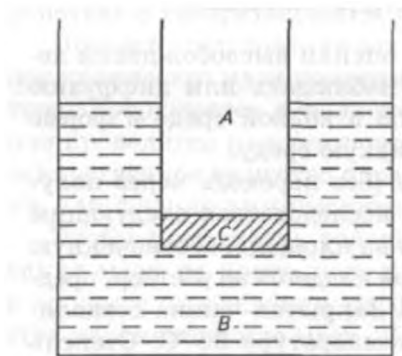


Рис. 7 Прилад для вивчення проникнення лікарської речовини з маз в рідке середовище

А-трубочка з зразком мазі

В-рецепторна фаза

С-целофан

Дослід проводиться при температураі 37С. Рецепторна фаза- розчин Рінгера, мазь містить фарбуючі речовини, наприклад метиленовий синій

Вивільнення лікарських речовин із м'яких лікарських форм

Оцінка вивільнення лікарських речовин з м'яких лікарських форм (МЛФ), наприклад мазей, визначається здатністю основи вивільняти лікарські речовини.

В даний час розроблено і запропоновано багато різних методів по визначенню вивільнення лікарських речовин мазевими основами. Всі ці методи можна розділити:

> На модельні досліди *in vitro*, засновані на фізико-хімічних і мікробіологічних дослідженнях;

> Біологічні методи *in vivo*, проведені на живих організмах або ізольованих органах.

Результати біологічних методів не завжди відтворювані, тому для порівняльних досліджень застосовують досліди *in vitro*.

Для отримання порівнянних результатів необхідно підтримувати постійну температуру, однаковий склад дослідної середовища, однакові концентрації лікарської речовини, використовувати зразки аналогічної величини з однаковим ступенем дисперсності суспендованого або емульгованих речовини.

Дидактичні одиниці:

1. Розчинення і його кінетика
2. Пристрої й методи дослідження розчинення мають відповідати таким умовам:
3. Методи та прилади:
 - Дисковий метод.
 - Метод з використанням лабораторного склянки
 - Метод обертового кошика
 - Прилад з кошиком
 - Прилад з лопатою
 - Проточний метод та проточний прилад
4. Проходження лікарських речовин через мембрани
5. Вивільнення лікарських речовин із м'яких лікарських форм

Відповіді на питання

1. Поняття простої хімічної модифікації лікарських речовин і її вплив на біологічну доступність і стабільність лікарських препаратів.
2. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
4. Шляхи введення лікарських препаратів в організм і їх вплив на терапевтичну активність.
5. Вплив технологічного фактора на фармакотерапію.
6. Поняття стабільності лікарських препаратів. Роль стабілізаторів в технології лікарських препаратів.
7. Вплив умов зберігання лікарських препаратів на їх стабільність.
8. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
9. Основні біологічні фактори, що впливають на всмоктування лікарських речовин.
10. Вплив фізіологічного стану хворого на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
11. Змінні біохімічні фактори. Метаболізм та елімінація лікарських засобів.

Виконати тест:

1. Вибрати найбільш часто використовувані методи аналізу лікарських препаратів у біологічних пробах:
 - A. мікробіологічні;
 - B. хроматографічні;
 - C. хроматомас-спектроскопічний;
 - D. спектро-і фотоколориметричні;
 - E. хронофармакологічні.
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Гіпотетичний обсяг ділянки тіла, що був позбавлений від відповідної речовини за одиницю часу”.
 - A. дистрибуція
 - B. чистота
 - C. чистота всього тіла
 - D. резорбція
 - E. біотрансформація
3. Для визначення розчинення лікарської речовини з таблеток ДФ рекомендує прилади типу:
 - A. «хитна корзина»;
 - B. «Резомат»;
 - C. «Сарторіус»;
 - D. «обертвий кошик»;
 - E. мішалка над диском.
4. Для диспергування лікарської речовини і гомогенізації мазей використовується:
 - A. дезінтегратор;
 - B. РПА;
 - C. ексцельсіор.
 - D. дисмембратори;
 - E. кульовий млин
5. Фармацевтичну доступність мазей визначають методами:
 - A. пасивної дифузії;
 - B. дифузії в гель;
 - C. мікроскопії;
 - D. забарвлених комплексів;
 - E. діалізу через напівпроникну мембрану.
6. Для проведення фармакопейного тесту визначення «розчинення» нам необхідно використати такий прилад:
 - A. прилад з лопаттю
 - B. РПА
 - C. гомогенізатор
 - D. реактор
 - E. фріабілятор

7. Для стандартизації супозиторій, які виготовляють на ліпофільній основі, проводять визначення:
- A. органолептично
 - B. часу розчинення
 - C. температури плавлення
 - D. зміни рН
 - E. в'язкість
8. До однофазним моделям вивільнення лікарських речовин з твердих дозованих ЛФ відносяться прилад:
- A. «Обертовий кошик»;
 - B. апарат «Сімакс»;
 - C. Varian VK - 700;
 - D. Резомат II;
 - E. Сарторіус.
9. З якою метою лабораторні зразки поміщаються в термостат?
- A. для активації реактиву
 - B. для кращого вивільнення діючої речовини
 - C. для проходження процесу поліморфізму
 - D. для зміни консистенції мазі
 - E. для зміни консистенції агару
10. З якою метою лабораторні зразки поміщаються в термостат?
- A. для активації реактиву ферум (III) хлориду
 - B. для кращого вивільнення прополісу
 - C. для проходження процесу поліморфізму
 - D. для зміни консистенції мазі
 - E. для зміни консистенції агару

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання № 1

Встановити вплив ступеня дисперсності стрептоциду на процес його вивільнення з мазей методом діалізу через напівпроникну мембрану.

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

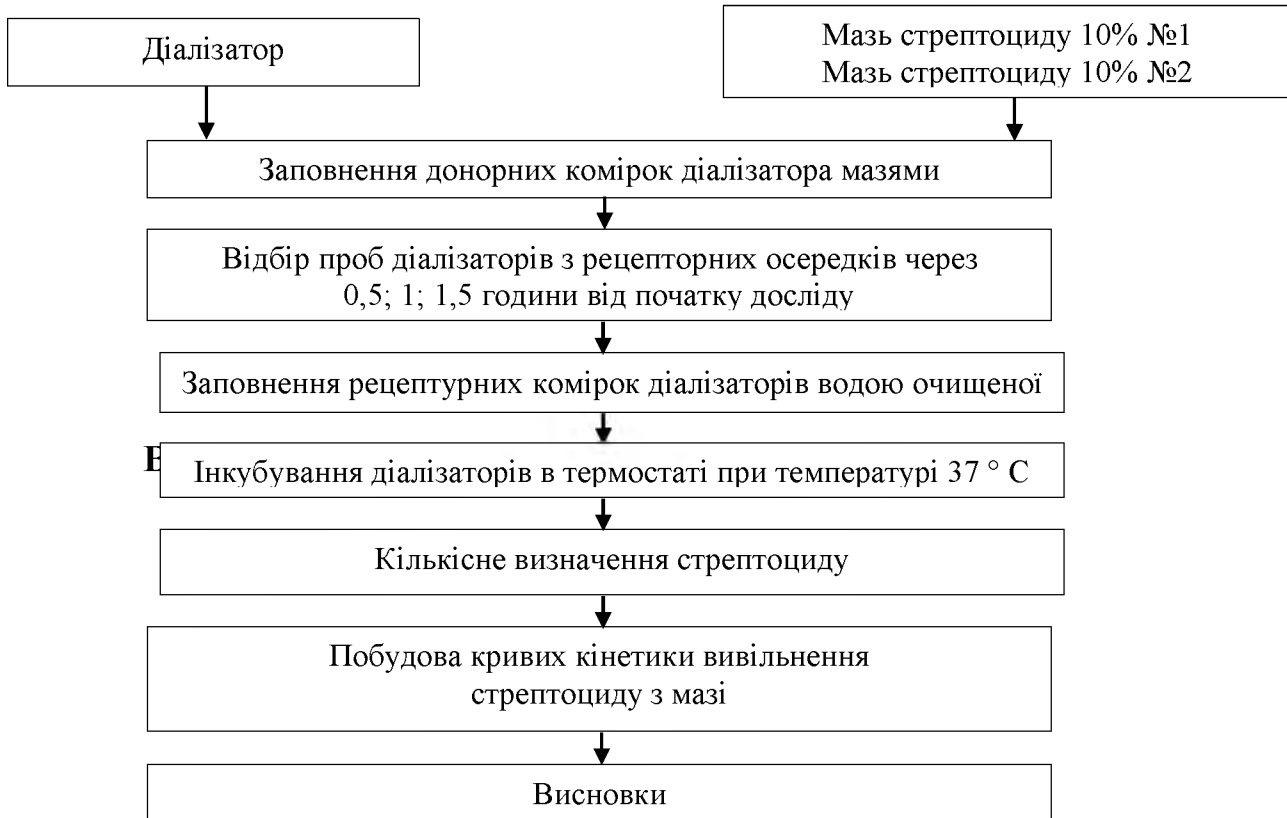
Завдання № 1

Методичні рекомендації до виконання завдання

Для оцінки ступеня вивільнення лікарських речовин з мазей використовують метод прямий дифузії, при якій лікарська речовина з мазевої основи дифундує в середу, відокремлену від мазі напівпроникною мембраною. Як мембрани використовують целофан товщиною 45 мкм. Середовищем є вода очищена.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 2 (додаток 2).

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ СТУПЕНЯ ДИСПЕРСНОСТІ СТРЕПТОЦИДУ НА ПРОЦЕС ЙОГО ВИВІЛЬНЕННЯ З МАЗЕЙ МЕТОДОМ ДІАЛІЗУ



Для експерименту використовують камеру для діалізу з двома осередками, що складається з двох частин. Комірочки нумерують, в 1-у донорну комірку поміщають стрептоцидну мазь з діаметром частинок 0,1 мм, у 2-у - з діаметром частинок 0,38 мм. Комірочки повинні бути заповнені вщерть.

На поверхню накладають целофан і збирають діалізатор (рис. 1). За допомогою піпетки з тонким кінцем або шприца з голкою в рецепторні осередку вносять по 15 мл води очищеної. Діалізатор поміщають в термостат при температурі 37 ° С.

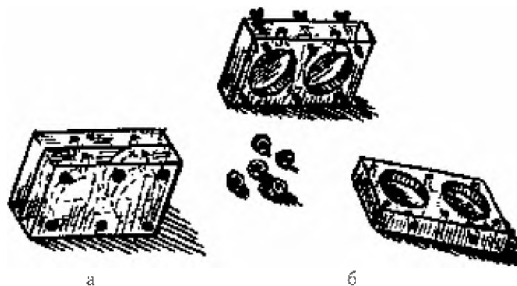


Рис. 1 Діалізатор у зібраному вигляді (а) та розібраному (б)

Відбір проб діалізата з рецепторних осередків проводять через 0,5; 1; 1,5 години від початку досліду, заповнюючи водою очищеною відібрану кількість розчину. Зразок проби діалізата аналізують на вміст стрептоциду.

Кількісне визначення стрептоциду

У мірну колбу на 100 мл вносять 2 мл аналізованого діалізата, що містить 0,05-0,5 мг стрептоциду, прибавляють 8 мл води очищеної і 2,5 мл 10% розчину кислоти соляної. Колбу поміщають на 10 хвилин в ванну з льодом, потім додають 5 мл 0,5% свіжоприготовленого розчину натрію нітриту. Через 5 хв додають 1 г сечовини і збовтують. Через 15 хв додають 1 мл свіжоприготовленого 0,5% розчину тимолу в 10% розчині натрію гідроксиду та 5 мл 10% розчину натрію гідроксиду. Через 10 хв вміст колби доводять водою до мітки. Вміст стрептоциду визначають на фотоелектроколориметрі КФМ-Ц-2 з синім світло фільтром (максимум пропускання 400 нм) в кюветі з товщиною шару 10 мм. В якості контролю використовують суміш всіх реактивів, оброблену аналогічно.

Фотоелектроколориметр КФМ-Ц-2 попередньо калібрують по стандартному розчину.

Приготування стандартного розчину

У мірну колбу на 1000 мл вносять 0,05 г (точна на значна) стрептоциду, розчиняють в 10 мл спирту етилового і доводять водою очищеної до мітки. В 1 мл розчину міститься 0,05 мг стрептоциду.

У мірну колбу на 100 мл вносять 6 мл приготовленого розчину стрептоциду, додають 4 мл води очищеної.

Далі надходять, як зазначено в розділі кількісного його визначення стрептоциду.

Приготований стандартний розчин використовують для калібрування фотоелектроколориметра КФМ-Ц-2, встановлюючи масштаб таким чином, щоб показання приладу чисельно збігалися з концентрацією речовини в межах ± 2 одиниці рахунку ($0,3 \pm 0,02$).

Розрахунок кількості стрептоциду (X , мг), вивільненого з мазі за певний проміжок часу, проводять за формулою:

$$X_n = \frac{C \cdot V}{V_1} + Y_n$$

де C - вміст стрептоциду в 2 мл діалізата, знайдене за показниками приладу (мг);

V - об'єм діалізата в осередку камери (мл);

V_1 - обсяг діалізата, відібраного для аналізу (мл);

Y_n - кількість стрептоциду, що міститься в раніше відібраному діалізаті (мг)

$Y_1 = 0$; $Y_2 = C_1$; $Y_3 = C_1 + C_2$.

Приклад розрахунку

Мазь № 1. ($ds = 0,1$ мм).

0,5 години - 0,048 мг

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №7. «Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»

$$X_1 = \frac{0,048 * 15}{2} = 0,36 \text{ (мг)}$$

1 годину - 0,067 мг

$$X_2 = \frac{0,067 * 15}{2} + 0,048 = 0,55 \text{ (мг)}$$

1,5 години - 0,081 мг

$$X_3 = \frac{0,067 * 15}{2} + 0,048 + 0,067 = 0,72 \text{ (мг)}$$

Отримані дані про кількість вивільненого стрептоциду за певні проміжки часу внесіть в табл. 2, а потім на їх підставі побудуйте графік в координатах: по осі ординат відкладають концентрацію вивільнився стрептоциду (C , мг); по осі абсцис - час (t , ч).

Таблиця 2

ДИФУЗИЯ СТРЕПТОЦИД З РІЗНОГО СТУПЕНЕМ ДИСПЕРСНИХ З МАЗІ

Мазь	Кількість вивільненого стрептоциду, мг		
	0,5 годин	1 година	2 години
№1			
№2			

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив ступеня дисперсності стрептоциду на його вивільнення і порівняйте результати, отримані методом «агарових пластинок» і діалізу.

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. Метод діалізу через напівпроникну мембрану використовують для оцінки якості лікарських форм:

- А. мазей;
- В. м'яких капсул;
- С. пролонгованих таблеток;
- Д. порошків, нерозчинних у воді;
- Е. таблеток з добре розчинною лікарською речовиною.

2. Метод діалізу через напівпроникну мембрану використовують для оцінки якості лікарських форм:

- А. лініменти;
- В. твердих капсул;
- С. пролонгованих таблеток;
- Д. порошків, нерозчинних у воді;

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 22

- Е. таблеток з добре розчинною лікарською речовиною.
3. На якому етапі дослідження методом агарових пластинок використовується реактив Ерліха?
- А. додається до агару при приготування
 - В. вводимо в агар після його застигання
 - С. вводимо в мазь перед використанням
 - Д. наносимо на мазь після заповнення агарових лунок
4. Що використовують як розчин порівняння в спектрофотометричному методі визначення вмісту фенольних сполук прополісу в діалізаті?
- А. вода очищена
 - В. вода дистильована
 - С. спирт етиловий
 - Д. стандартний розчин фенольних сполук
 - Е. розчин прополісу
5. Який з наведених показників визначається при аналізі забарвлених зон в методі агарових пластинок?
- А. колір забарвленої зони
 - В. інтенсивність забарвлення
 - С. діаметр забарвленої зони
 - Д. глибина забарвленої зони
 - Е. зміну кольору зони
6. Якої концентрації необхідно взяти реактив ферум (III) хлорид, який додають до агару?
- А. 1 %
 - В. 2 %
 - С. 5 %
 - Д. 10 %
 - Е. 20 %
7. Якої концентрації необхідно взяти спирт для подрібнення стрептоциду?
- А. 40 %
 - В. 60 %
 - С. 70 %
 - Д. 90 %
8. Якої концентрації необхідно взяти спирт етиловий, як розчин порівняння в спектрофотометричному методі визначення фенольних сполук?
- А. 60 %
 - В. 70 %
 - С. 90 %
 - Д. 96 %
 - Е. 40 %
9. На якому етапі дослідження методом агарових пластинок використовується реактив ферум (III) хлорид?

- A. додається до агару при приготуванні
 - B. вводимо в агар після його застигання
 - C. вводимо в мазь перед використанням
 - D. наносимо на мазь після заповнення агарових лунок
 - E. додаємо одночасно в мазь і агар
10. Підприємство виготовляє олійні розчини. При виробництві олійного розчину для ін'єкцій була використана як розчинник вазелінова олія, а для ампулювання – ампули зі скла марки НС-3. Оцініть дії технолога.
- A. Технолог вчинив правильно
 - B. Для ампулювання олійних розчинів доцільно використовувати ампули з безборного скла марки АБ – 1
 - C. Для ампулювання олійних розчинів доцільно використовувати ампули з безборного скла марки НС – 1
 - D. Для ампулювання олійних розчинів доцільно використовувати ампули з безборного скла марки НС – 2
 - E. Для ампулювання олійних розчинів доцільно використовувати ампули з безборного скла марки НС – 5

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

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №7. «Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»

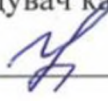
2. Половко Н.П., Вишнеvsька Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

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 №8 Тема: **«Біоеквівалентність лікарських засобів. Оцінка біоеквівалентності.»**

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 технологічних факторів на швидкість розчинення таблеток і стабільність ін'єкційних розчинів, а також терапевтичної еквівалентності лікарських препаратів.

Основні поняття: біоеквівалентність

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:

З поняттям біодоступності тісно пов'язане поняття біоеквівалентності. Два лікарських засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однакову біодоступність лікарської речовини після призначення в однаковій дозі і однаковою лікарській формі. За регламентом ВООЗ (1994, 1996) та ЄС (1992) відмінності у фармакокінетичних показниках для біоеквівалентних препаратів не повинні перевищувати 20%.

В даний час вивчення біоеквівалентності є основним видом медико-біологічного контролю якості генеричних препаратів. Впровадження визначення біоеквівалентності як методу дозволяє зробити обґрунтоване висновок про якість, ефективності та безпеки порівнюваних препаратів на підставі меншого об'єму первинної інформації і в більш стислі терміни, ніж при проведенні клінічних випробувань.

На сьогоднішній день існують регламенти вивчення біоеквівалентності ВООЗ (1996), ЄС (1992), Російської Федерації (1995, 2000). У них викладені основні обґрунтовані необхідності проведення досліджень біоеквівалентності. Ці дослідження обов'язково проводять, якщо існує ризик відсутності біоеквівалентності або ризик зниження фармакотерапевтичної дії і клінічної безпеки препарату.

Наприклад, обов'язково оцінюються препарати для лікування станів, при яких необхідний гарантований терапевтичний ефект; препарати з невеликою терапевтичною широтою; препарати, фармакокінетика яких ускладнена зниженням абсорбції менше 70% або з високою елімінацією (більше 79%); препарати з незадовільними фізико-хімічними властивостями (низька розчинність, нестабільність, поліморфізм); препарати з задокументованим підтвердженням існування проблеми біодоступності.

Дослідження біоеквівалентності (фармакокінетичної еквівалентності) жодною мірою не слід розглядати як альтернативу випробуванням фармацевтичної еквівалентності - еквівалентності генеричних препаратів за якісним і кількісним складом лікарських засобів, оцінюваному по фармакопейним тестам, оскільки фармацевтична еквівалентність не гарантує

еквівалентності фармакокінетичною. Разом з тим, дослідження біоеквівалентності припускають, що біоеквівалентності оригіналу генеричні препарати забезпечують однакову ефективність і безпека фармакотерапії, тобто є терапевтичними еквівалентами.

Оцінка біоеквівалентності базується на результатах вивчення відносної біодоступності лікарського речовини в порівнюваних препаратах. За своєю сутністю дослідження біоеквівалентності являють собою особливий вид фармакокінетичного дослідження. Перш за все необхідно підкреслити, що вивчення біоеквівалентності - це клінічні випробування, де суб'єктом дослідження виступає людина. Тому до таких досліджень пред'являються всі ті офіційні вимоги і положення, що і до всіх інших клінічних випробувань. Планування і проводити дослідження за визначенням біоеквівалентності повинен колектив фахівців різного профілю: клінічні фармакологи, лікарі-клініцисти, біохіміки, хіміки-аналітики. Вивчення біоеквівалентності повинно проходити в повній відповідності з принципами «Належної клінічної практики» (GLP) з метою гарантії якості представлених даних і захисту прав, здоров'я і благополуччя досліджуваних.

Дослідження біоеквівалентності на тваринах не отримали широкого визнання і практично не використовуються. До них вдаються тільки на етапі доклінічних досліджень або в разі вивчення препаратів, призначених для використання у ветеринарії. Як правило, термін «біоеквівалентність» в цьому випадку замінюється терміном «фармакокінетична еквівалентність».

При визначенні еквівалентності протимікробних препаратів можливе використання методів *in vitro*, але і в цьому випадку термін «біоеквівалентність» не використовувати.

В даний час в Україні є достатня матеріально-технічна база, використовуються високоефективні методи для визначення фармакокінетичних пара-метрів, проводиться підготовка фахівців в області досліджень біоеквівалентності, що дозволяє вирішувати актуальну задачу з оцінки ефективності та безпеки генеричних препаратів вітчизняного і зарубіжного виробництва.

Об'єкти дослідження біоеквівалентності

Об'єктами дослідження на біоеквівалентність є генеричні препарати, призначені для позасудинного введення (прийом всередину, під язик та інші) за умови, що дія цих препаратів опосередковано з'являється лікарської речовини в системному кровотоку. Як препарат порівняння слід використовувати відповідний оригінальний препарат або його аналог, який знайшов широке медичне застосування (бажано той, який виробляється за ліцензією авторів оригінального препарату).

У ряді випадків підтвердження еквівалентну не потребується. Наприклад, для фармацевтичних аналогів дозволених засобів системної дії у вигляді розчинів - ін'єкційні розчини, розчини для зовнішнього застосування, очні краплі.

Для препаратів, до яких концепція біодоступності не може бути застосована (препарати несистемного дії - зовнішнього, очного, вагінального та іншого), рекомендується проводити порівняльні клінічні або фармакодинамічні дослідження.

Контингент досліджуваних при вивченні біоеквівалентності

Враховуючи той факт, що на параметри біодоступності значний вплив можуть надавати індивідуальні анатомо-фізіологічні особливості, контингент досліджуваних при вивченні біоеквівалентності повинен бути максимально однорідним. Щоб знизити розкид отриманих даних, випробування препаратів проводяться на здорових добровольцях. Можуть залучатися особи обох статей у віці від 18 до 55 років. Маса тіла випробовуваних не повинна виходити за 20% - ві межі вікової фізіологічної норми для даної статі. Переважно, щоб піддослідні були некурящими. Перед початком досліджень необхідно провести ретельний збір анамнезу, а також обстежувати випробовуваних за допомогою стандартних лабораторних тестів для виключення осіб з порушеннями функції елімінувальних органів (печінка, нирки) і серцево-судинної системи. До і в процесі випробувань можна проводити спеціальні медичні обстеження, необхідність яких обумовлена особливостями фармакологічних властивостей досліджуваного препарату.

У деяких випадках замість здорових добровольців у досліджувану групу включаються пацієнти з певними захворюваннями. Така ситуація може виникнути, якщо досліджуваний лікарський засіб має відомими побічними діями і здоров'ю добровольців можуть бути завдано серйозної шкоди (наприклад, вивчення лікарських препаратів, що застосовуються в онкології, при лікуванні ВІЛ-інфекції та ін.).

Мінімальне число випробовуваних, необхідне для дослідження біоеквівалентності, становить 12 осіб. Банк добровольців, що відповідають вищевказаним критеріям, формується з урахуванням участі кандидатів в інших дослідженнях та донорство. Мінімальний інтервал між участю в інших дослідженнях і донорство становить 3 місяці. Всі добровольці повинні бути поінформовані про цілі та процедуру проведення випробувань, що документується в спеціальному «інформованій згоді».

Планування та проведення дослідження повинні базуватися на знаннях фармакокінетики та фармакодинаміки досліджуваного лікарського речовини.

За 2 тижні до початку випробувань добровольці запрошуються для повторного збору анамнезу. У тому випадку, якщо в період, що передує бесіді, доброволець переніс які-небудь захворювання, які можуть вплинути на результати дослідження, його не включають до групи піддослідних.

У ході підготовки до дослідження здійснюється так \neg підбір дублерів на випадок непередбаченої заміни з дослідження добровольців. Число дублерів становлять 25% від числа добровольців.

Для всіх випробовуваних повинні бути створені стандартні умови, а саме:

- Харчовий і водний режим (стандартна дієта протягом 1-х діб до дослідження і протягом усього його проведення);
- Повне виключення прийому будь-яких інших лікарських коштів протягом 2-х діб до прийому досліджуваних препаратів і в період проведення фармакокінетичного дослідження;
- Виключення вживання алкоголю, кофеїну, наркотичних засобів, концентрованих соків;
- Стандартний руховий режим і режим дня. Стан здоров'я добровольців, дотримання ними режиму,
- Організація харчування, правильність відбору зразків крові та їх обробка контролюються дослідниками-клініцистами.

Дослідження біоеквівалентності проводяться з однією дозуванням (бажано найбільшою) даного генеричного препарату в даній лікарській формі, навіть якщо для реєстрації вона заявлена в декількох дозуваннях. У випадках лікарських форм пролонгованої типу дії біоеквівалентність слід перевіряти для кожної дози окремо. Оцінка біоеквівалентності може ґрунтуватися як на даних, отриманих при одноразовому введенні препаратів, так і при їх багаторазовому (курсному) застосуванні. В останньому випадку необхідно, щоб піддослідні отримували препарати в однаковій разовій дозі з однаковим інтервалом дозування (відповідно до інструкції по медичному застосуванню даного лікарського засобу) аж до досягнення стаціонарного стану.

Особливістю дизайну досліджень біоеквівалентності є те, що кожен з випробовуваних отримує як вивчаємий препарат, так і препарат порівняння. При відборі добровольці в групі перевага віддається перехресному методу з рандомізованим розподілом добровольців.

Інтервал часу між прийомом досліджуваного препарату і препарату порівняння залежить від тривалості циркуляції лікарського засобу в організмі і повинен зі-ставлять не менше б періодів напіввиведення ($T_{1/2}$). Час після закінчення першого періоду дослідження до початку другого добровольці проводять удома, але повинні дотримуватись в цей період встановленого режиму.

Відбір проб крові при вивченні біоеквівалентності

Біоматеріалом, в якому слід визначати концентрацію лікарського засобу при дослідженнях біоеквівалентності, є плазма, сироватка або цільна кров. Схема відбору проб, як в будь-якому фармакокінетичному дослідженні, визначається формою кривою «концентрація лікарського засобу - час». Чим складніше форма, тим частіше слід відбирати проби. Час відбору проб повинна забезпечувати отримання для кожного фрагмента фармакокінетичною кривою декількох точок - не менше двох для фази первинного зростання концентрації і не менше п'яти - для фази її зниження. Загальна тривалість спостереження за концентрацією лікарського засобу повинна бути не менш ніж у 4 рази більше періоду напіввиведення.

При відборі проб крові повинні суворо дотримуватися наступні умови:

- кров забирається з ліктьової вени через спеціальний кубітальний катетер;
- перша порція крові (вихідна, тобто до прийому препарату) береться вранці натщесерце через 5-10 хв після установки катетера в ліктьовий вени;
- час відбору наступних проб відповідає програмі дослідження і залежить від фармакокінетики досліджуваного препарату;
- проби крові ретельно маркуються (шифр досліджуваного, номер проби і назва препарату);
- проміжок часу між забором проб крові та її обробкою не повинен перевищувати 5 хв;
- зразки плазми або сироватки крові повинні зберігатися при температурі не вище -20°C ;
- перший прийом їжі допускається не раніше ніж через 4 години після прийому лікарського препарату;
- при виникненні непередбачених ситуацій, виключаючи можливість відбору крові в установленому інтервалі, робота з даними випробуванням продовжували, але шифрована пробірка залишається порожньою.

Методи визначення концентрації лікарських засобів у пробі крові при вивченні біоеквівалентності

Для визначення концентрації лікарських засобів у плазмі, сироватці або цільної крові можуть бути використані різні методи (фізико-хімічні, імунологічні, мікробіологічні та інші), забезпечує можливість впевненого стеження за концентрацією препарату при вибраних умовах фармакокінетичного дослідження, зокрема його тривалості, і відповідає загальним вимогам вибірковості, точності, відтворюваності.

Якщо внаслідок пресистемної елімінації лікарські кошти воно не виявляється в крові в незміненому стані і (або) не володіє біологічною активністю (пролікарська речовина), необхідно визначати концентрацію саме біологічно активного метаболіту, а не пролікарської речовини.

Аналіз фармакокінетичні дані. Оцінка біоеквівалентності

Оцінка біодоступності лікарського засобу або його основного біологічно активного метаболіту (якщо вивчені препарати являють собою пролікарська речовина) ґрунтується на порівнянні значень фармакокінетичних параметрів, отриманих в результаті аналізу кривих «концентрація C - час t » для досліджуваного препарату і препарату порівняння.

Індивідуальні значення площі під кривими «концентрація - час» - AUC (як в межах тривалості спостереження за концентрацією лікарського засобу - AUC_t , так і в межах від 0 до ∞ - AUC_{∞} , максимальної концентрації C_{max} і часу її досягнення t_{max} слід розрахувати за даними «концентрація - час», встановленим у кожного випробуваного для кожного з вивчених препаратів. Значення параметрів AUC_t , C_{max} і t_{max} можуть бути оцінені як модельними методами (шляхом опису даних «концентрація лікарського засобу - час» математичною моделлю), так і позамоделними методами (найбільше з вимірних значень концентрації - C_{max} і відповідне час спостережуваного максимуму - t_{max}).

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 6

Величину AUC, розраховують за допомогою методу звичайних або логарифмічних трапецій. Значення AUC_{∞} визначають за формулою: $AUC_{\infty} = AUC_t + C_t / K_{el}$ де C_t і K_{el} - розрахункові значення концентрації лікарського засобу в останній пробі і константи елімінації відповідно. Для обчислення C_t і K_{el} кінцевий (монокспоненціальний) ділянка фармакокінетичною кривою описують за допомогою нелінійного регресійного аналізу або рівнянням прямої лінії в координатах $\ln C - t$, використовуючи метод лінійної регресії.

При достатній тривалості спостереження, коли $AUC_t \geq 80\% AUC_{\infty}$, для оцінки повноти всмоктування досліджуваного препарату слід використовувати значення AUC_t , а при умовах, що $AUC_t < 80\% AUC_{\infty}$, - значення AUC_{∞} .

Подальший аналіз фармакокінетичних даних передбачає обчислення індивідуальних відносин AUC_t або AUC_{∞} (відповідно f_i і f - оцінки щодо відповідності ступеня всмоктування) і C_{max} (f') для будь-яких лікарських форм, відносин C_{max} / AUC_t або C_{max} / AUC_{∞} як характеристик швидкості всмоктування - для звичайних форм, а для форм пролонгованої дії - різниць між значеннями C_{max} і мінімальної концентрації C_{min} , відносин до інтегральної середньої концентрації $C_{ss} = AUC_t / t$, де t - тривалість спостереження за концентрацією лікарської речовини.

Оцінка біоеквівалентності проводиться за параметрами AUC_t або AUC_{∞} , а також C_{max} - для будь-яких лікарських форм, за параметрами C_{max} / AUC_t або C_{max} / AUC_{∞} - для звичайних форм і по параметру $(C_{max} - C_{min}) / C_{ss}$ - для форм пролонгованої дії.

Препарати вважаються еквівалентними, якщо 90% -ний довірчий інтервал для геометричного середнього, вчисленого для індивідуальних відносин логарифмічні перетворених значень кожного з перерахованих фармакокінетичних параметрів (за винятком C_{max}), для досліджуваного препарату до таких для препарату порівняння, знаходиться в межах 0,80 ... 1,25. Для C_{max} відповідні межі складають 0,70 ... 1,43. Межі вищезазначеного довірчого інтервалу розраховують з міццю двох односторонніх тестів (переважно за методом Schuirmann'a) після логарифмічного перетворення значень фармакокінетичних параметрів. Якщо названий довірчий інтервал у разі параметрів AUC_t або AUC_{∞} виходить за встановлені межі, препарати вважаються небіоеквівалентними.

Комбіновані лікарські засоби і принципи їх застосування

Явище взаємодії лікарських речовин на практиці використовується при призначенні комбінованих препаратів.

Комбіновані препарати це лікарські форми, що містять дві і більше активних фармакологічних речовин. Близьке поняття - комбінована терапія має на увазі одночасне застосування двох і більше монокомпонентних препаратів.

Основною метою при цьому є підвищення ефективності, а в ряді випадків поліпшення переносимості.

Частка комбінованих препаратів в асортименті аптек становить близько 20% найменувань. Для них характерні як переваги, так і недоліки. До

«суб'єктивних» переваг належать: зручність застосування для пацієнта (позбавляє його від необхідності складати складні комбінації з різних таблеток); психологічний і соціальний комфорт (істотно простіше проковтнути одну таблетку, ніж кілька, під час роботи, в громадському місці та ін.); у більшості випадків ціна комбінованих препаратів нижче сумарної ціни монопрепаратів.

До об'єктивних переваг комбінованих препаратів відносять потенціювання дії як за рахунок односпрямованого ефекту інгредієнтів, так й за зменшення інактивації лікарської речовини в організмі та створення одним інгредієнтом умов для прояву ефекту іншого (комбінації антибіотиків і інгібіторів лактамаз). Також при прийомі таких препаратів відбувається зниження ризику побічних ефектів.

До недоліків комбінованих препаратів є фіксоване співвідношення активних фармакологічних речовин (не дозволяє в разі потреби змінити дозу одного інгредієнта); неможливість різноспрямованого поєднання з їжею (до, після або під час їжі).

У даний час виготовлення готових комбінованих лікарських засобів є складним процесом, що включає багатогранні фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні, технологічні та інші дослідження.

Фармакологічні дослідження повинні довести доцільність введення в комбінований препарат кожного з його компонентів; визначити, чи змінюється і в який бік дія основного компонента. При цьому враховується, що фармакологічна взаємодія може мати характер синергізму і антагонізму, причому синергізм може вилитися в простому підсумовуванні ефектів (адитивна дія) або потенціювання, коли загальний ефект перевищує просте складання ефектів кожного з компонентів.

В окремих випадках може спостерігатися синергія-антагонізм, при якому одні ефекти компонентів посилюються, а інші послаблюються. Все це повинно бути виявлено в ході фармакологічного дослідження.

Механізм фармакологічної взаємодії може бути пов'язаний з впливом окремих компонентів на відповідні рецептори. Однак в ряді випадків модифікація фармакологічного ефекту може бути пов'язана з іншими чинниками: поліпшенням біодоступності, підвищенням стійкості основного компонента до руйнівній дії ферментів, різним компонентів на метаболічні процеси, ін. Так, в сучасних протипаркінсонічних препаратах наком і мадопар дію основного компоненту леводопи посилюється за рахунок додавання інгібіторів декарбоксилування та запобігають інактивацію діючої речовини в периферичних тканинах.

Сучасні готові комбіновані препарати є важливим внеском в арсенал лікарських засобів. У ряді випадків комбіновані препарати полегшують проведення фармакотерапії, розширюють її межі, виключають необхідність екстемпорального приготування рецептурних прописів.

При призначенні будь-якого комбінованого лікарського препарату необхідно знати повний його склад і враховувати фармакологічні властивості

кожного з його компонентів, навіть якщо його властивості досить відомі. Деякі комбіновані препарати з анагетичними та протизапальними властивостями (пенталгін, солпадеін), що часто застосовуються при застудних захворюваннях, містять кодеїн, який не тільки пригнічує кашель, але також гальмує рухову активність кишечника і при тривалому застосуванні може викликати запори. Комбіновані препарати цитрамон, солпадеін містять кофеїн і при підвищеній чутливості та тривалому застосуванні можуть викликати підвищену збудливість, порушення сну, а в великих дозах - судомні реакції, розвиток аритмій. Комбіновані препарати, що містять симпатоміметичні аміни та можуть викликати підвищення артеріального тиску.

Все вищесказане дозволяє сформулювати принципи раціональної комбінованої терапії.

1. Призначати тільки ті ліки, для яких у пацієнта є чіткі свідчення.
2. Комбіновані препарати призначати тільки у разі чітких показань до комбінованої терапії.
3. Застосовувати комбіновані препарати тільки в разі «типової» течії захворювання.
4. Застосовувати комбіновані препарати тільки на етапі підтримуючої терапії (не в гострий період захворювання на етапі підбору адекватних доз).
5. Давати пацієнтові чіткі вказівки про можливі взаємодії препаратів, що приймаються всередину, з їжею та іншими лікарськими препаратами.
6. Віддавати перевагу комбінованим препаратам при необхідності тривалого (довічного) лікування «недисциплінованих» пацієнтів.

Дидактичні одиниці:

1. Об'єкти дослідження біоеквівалентності
2. Контингент досліджуваних при вивченні біоеквівалентності
3. Відбір проб крові при вивченні біоеквівалентності
4. Методи визначення концентрації лікарських засобів у пробі крові при вивченні біоеквівалентності
5. Аналіз фармакокінетичні дані. Оцінка біоеквівалентності

Відповісти на питання:

1. Вплив факторів навколишнього середовища на фармакотерапію.
2. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.
3. Поняття про терапевтичну нееквівалентності лікарських препаратів і причини її виникнення.
4. Бренди та генерики. Заміна лікарських препаратів їх аналогами.
5. Види біологічної доступності лікарських препаратів. Визначення абсолютної і відносної біологічної доступності лікарських препаратів.
6. Методи «in vivo», які проводяться на живих організмах лабораторних тварин, здорових людях добровольцях і на ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.

7. Відмінні риси в реактивності різних видів тварин на введення біологічно активних речовин.

8. Методи «in vitro», що застосовуються в біофармації (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографічний, тест розчинності та ін.).

9. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, і інші виділення організму).

10. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і відносної ступеня всмоктування в залежності від фармацевтичних факторів. Визначення константи всмоктування та елімінації

Вирішити тест:

1. Вибірку з яких препаратів потрібно робити для визначення біоеквівалентності?
 - A. препаратів різних заводів виробників
 - B. препаратів різних країн виробників
 - C. препаратів які виготовлені одним заводом, але різних серій
 - D. препаратів які виготовлені одним заводом, але однієї серії
 - E. препаратів різних заводів виробників; препаратів які виготовлені одним заводом, але різних серій.
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: “Стан, що дозволяє лікарській речовині при введеній в організм, досягти місця впливу.”
 - A. відносна біодоступність
 - B. біологічна доступність
 - C. абсолютна біологічна доступність
 - D. терапевтична нееквівалентність
 - E. біоеквівалентність
3. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Відповідність кількості лікарської речовини (засобу) або лікарського препарату аналітичної нормативної документації або ідентичність ефекту досліджуваного засобу препаратів порівняння”.
 - A. біодоступність
 - B. еквівалентність
 - C. системна доступність
 - D. біотрансформація
 - E. резорбція
4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Еквівалент лікарського препарату, що після застосування однакових доз дає однаковий терапевтичний ефект, перевірений на якому-небудь симптомі або на лікуванні хвороби”.
 - A. клінічний еквівалент
 - B. еквівалентність
 - C. біоеквівалентність
 - D. біодоступність

- Е. фармацевтичний еквівалент
5. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Загальна константа, що визначає швидкість проникнення лікарської речовини з місця введення в організм через біологічну мембрану”.
- А. біотрансформація
 - В. константа елімінації
 - С. константа швидкості вивільнення
 - Д. еквівалентність
 - Е. LADMER
6. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.
- А. клінічний еквівалент
 - В. еквівалентність
 - С. біоеквівалентність
 - Д. біодоступність
 - Е. фармацевтичний еквівалент
7. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.
- А. терапевтична нееквівалентність
 - В. еквівалентність
 - С. фармацевтична нееквівалентність
 - Д. біодоступність
 - Е. фармацевтичний еквівалент
8. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Це лікарський препарат, що містить однакову кількість терапевтично аналогічної речовини у визначеній лікарській формі який відповідає вимогам, що визначаються технологічними нормами”.
- А. клінічний еквівалент
 - В. еквівалентність
 - С. біоеквівалентність
 - Д. біодоступність
 - Е. фармацевтичний еквівалент
9. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Чистота гіпотетичного обсягу плазми в мол (обсяг дистрибуції), за допомогою якої організм звільняється від лікарської речовини, виділяючи його через нирки, жовч, легені, шкіру і т.д.
- А. дистрибуція
 - В. чистота
 - С. чистота всього тіла
 - Д. резорбція
 - Е. біотрансформація

10. З біофармацевтичної точки зору індиферентними речовинами являють:
- A. цукру;
 - B. коригенти;
 - C. ПАР;
 - D. консерванти;
 - E. нічого з перерахованого вище.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання №1

Встановити вплив поліморфних модифікацій препаратів інсуліну на швидкість його вивільнення методом «in vivo».

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання №1

Методичні рекомендації до виконання завдання

Об'єктами дослідження служать цинк інсулін аморфний ний і кристалічний, широко використовувані в медичинській практиці при цукровому діабеті.

Проводячи експеримент, в навчальних цілях використовують трьох тварин (білі щури або кролики) однаковою маси після 18 годинного голодування.

У тварин визначають вихідну концентрацію глюкози в крові. Після цього двом тваринам підшкірно вводять відповідно препарати: цинк інсулін аморфний і цинк інсулін кристалічний в дозі 1,0 ОД / кг. Приймаючи до уваги невелику масу тіла досвідчених тварин (білих шурів), використовують препарати в розведенні 1: 100. Третє тварина є контрольним.

Визначення концентрації глюкози в крові тварин проводять через 1; 1,5; 2 години від початку досліджу. Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 3 (додаток 3).

Визначення глюкози в крові

О чотири центрифужні пробірки поміщають по 1,5 мл 3% розчину трихлороцтової кислоти. У три з них вносять по 0,1 мл крові, взятої з ретроорбітального венозного сплетення або хвостової вени відповідної тварини, а в четверту - 0,4 мл стандартного розчину глюкози. Суміш збовтують і центрифугують протягом 10 хв при 3000 об / хв, потім в 4 хімічні пробірки поміщають по 1,5 мл ортотолуїдинового реактиву і додають за 1 мл центрифугата. Пробірки з сумішшю встряхують і поміщають в киплячу водяну баню на 10 хв. Після цього їх охолоджують під струменем холодної води. Оптичну щільність розчину вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра (ФЕК 56 ПМ) при червоному світлофільтрі (№ 8) з довжиною хвилі 600-650 нм в кюветі з товщиною шару рідини 5 мм. Як розчин порівняння використовують воду очищену.

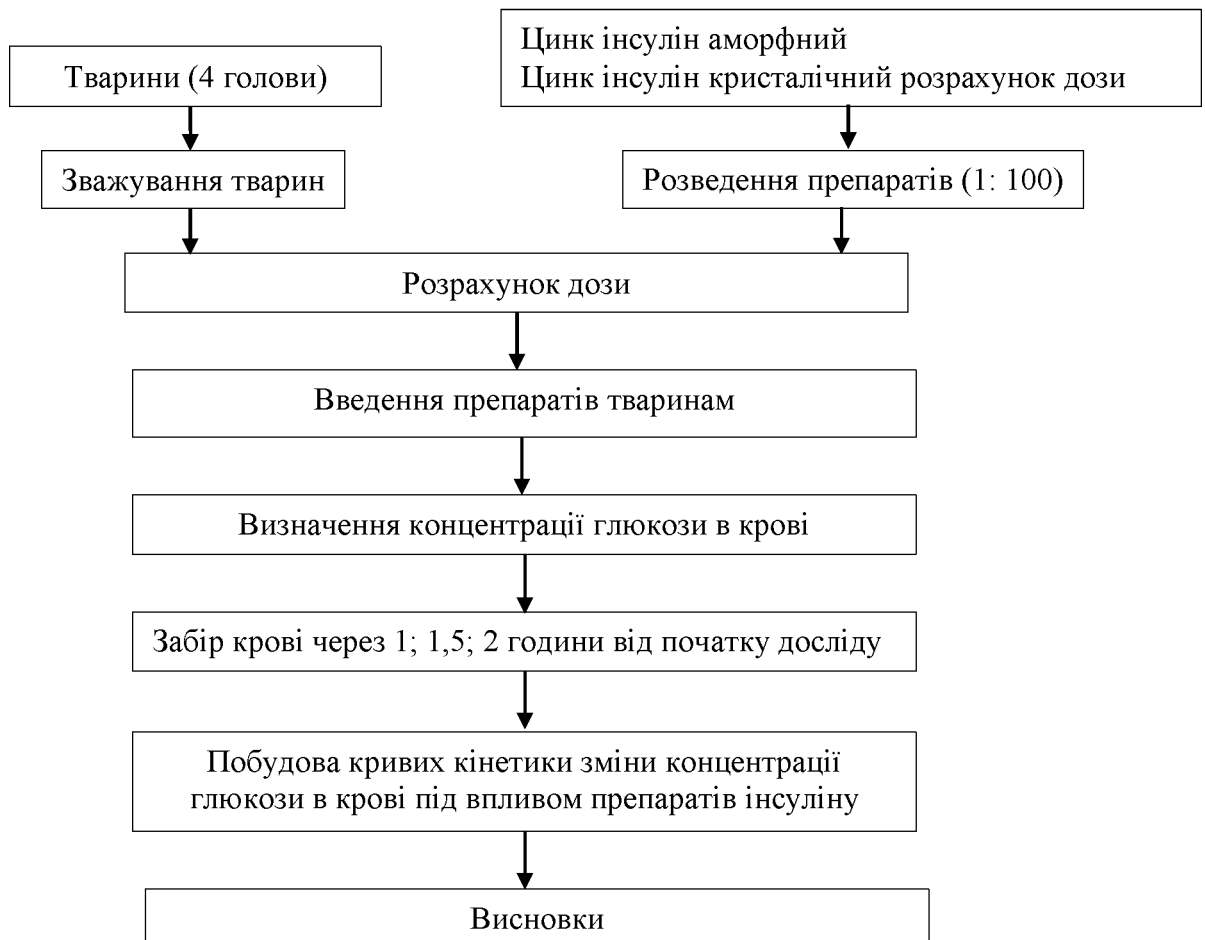
Концентрацію глюкози в крові (м моль / л) розраховують за формулою:

$$C_{оп} = \frac{C_{ст} \cdot E_{оп}}{E_{ст}}$$

де $C_{оп}$ - концентрація глюкози в дослідній пробі(М моль / л);
 $C_{ст}$ - концентрація глюкози в стандартній пробі(М моль / л);
 $E_{оп}$ - оптична щільність дослідної проби;
 $E_{ст}$ - оптична щільність стандартного розчину.

Додаток 3

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФНИХ МОДИФІКАЦІЙ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНУ НА ШВИДКІСТЬ ЙОГО ВИВІЛЬНЕННЯ



Отримані експериментальні дані внесіть в таблицю № 3 і на їх підставі побудуйте графік в координатах: по осі ординат - концентрація глюкози в крові (C , м моль / л); по осі абсцис - час (t , ч).

Таблиця 3

КОНЦЕНТРАЦІЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНУ У ДОЗІ 1 ОД / кг

Маркування	Маса тварини, кг	Препарат	Концентрація глюкози в крові, м моль/л			
			вихідна	1 година	1,5 години	2 години

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив поліморфних модифікацій цинк інсуліну на рівень цукру в крові.

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. Можливі причини терапевтичної неадекватності лікарських препаратів, випущених різними заводами:
 - А. технологія;
 - В. доза лікарської речовини;
 - С. стать і вік хворого;
 - Д. шляхи введення;
 - Е. лікарська форма.
2. Найбільш швидкий фармакологічний ефект розвивається при введенні лікарських речовин:
 - А. Підшкірно
 - В. Ректально
 - С. Перорально
 - Д. Внутрішньовенно
 - Е. Внутрішньом'язово
3. При якому шляху ведення лікарських препаратів, кількість факторів які будуть впливати на біодоступність лікарства буде найбільшою:
 - А. ректальний
 - В. інгаляційний
 - С. пероральний
 - Д. парентеральний
 - Е. сублінгвальний
4. Ректальний шлях ведення ліків забезпечує швидке всмоктування їх. При якому захворюванні біодоступність лікарських препаратів буде погіршуватися:
 - А. грип
 - В. ГРВЗ
 - С. геморой
 - Д. ангіна
 - Е. подагра

5. У хворого Д., 37 років вводили парентерально антибіотик. Але з приводу високої ціни препарату хворий відмовився від нього. Лікар запропонував препарат-генерик з нижчою ціною, який біоеквівалентний до брэнда. Що насамперед мав на увазі лікар, говорячи про біоеквівалентність?
- A. Не має побічних дій.
 - B. Випускається тією ж фірмою.
 - C. Досягає тієї ж концентрації у крові при введенні тієї ж дози.
 - D. Має стільки ж лікарських форм.
 - E. Має ту ж саму країну-виробника.
6. Фармацевтичну доступність мазей визначають методами:
- A. пасивної дифузії;
 - B. дифузії в гель;
 - C. мікроскопії;
 - D. забарвлених комплексів;
 - E. діалізу через напівпроникну мембрану.
7. Хворому Д., 67 років, який страждає на хронічний гепатит, лікар призначив препарат у половинній дозі. Якого ефекту хоче уникнути лікар таким призначенням?
- A. Тахіфілаксія.
 - B. Кумуляція.
 - C. Звикання.
 - D. Ідіосинкразія.
 - E. Сенсibiliзація
8. Часом зміни в лікарській речовинах неможна визначити хімічними методами, тоді застосовують:
- A. фармакологічні методи
 - B. біологічні методи
 - C. фармацевтичні методи
 - D. клінічні методи
 - E. гігієнічні методи
9. Яка температура середовища повинна бути для проведення фармакопейного тесту визначення «розчинення»:
- A. 37 0С
 - B. 36 0С
 - C. 38 0С
 - D. 25 0С
 - E. 21 0С
10. Яка фірма виробник лікарських препаратів має право випускати лікарський препарат під торговою назвою «Аспірин»:
- A. Дарниця
 - B. Фармак
 - C. Stirol
 - D. Astellas

Е. Вауер

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.

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №9. «Біодоступність ліків. Абсолютна, відносна біодоступність. Класифікація факторів, що впливають на біодоступність ліків.»

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

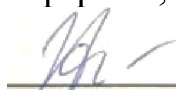
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Курс: 5 Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Практичне заняття №9 Тема: «**Біодоступність ліків. Абсолютна, відносна біодоступність. Класифікація факторів, 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 з розрахування основних показників біологічної доступності лікарських препаратів та прогнозування біодоступності лікарських засобів з використанням «Правила П'яти» Ліпінські. Засвоїти класифікацію факторів, що впливають на біодоступність.

Основні поняття: біологічна доступність, абсолютна та відносна біодоступність.

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:

Біологічна доступність (F) — фармакокінетичний параметр, що характеризує ефективність лікарських препаратів шляхом визначення тієї частки лікарської речовини, яка надходить до системного кровообігу, відносно вихідної дози препарату. Біодоступність це головний показник, що характеризує кількість втрат лікарського засобу при транспортуванні його до місця дії в організмі людини (здатність препарату засвоюватися). Тобто чим вище біодоступність лікарської речовини, тим менше втрат буде при засвоєнні і використанні її організмом. При внутрішньосудинному введенні біодоступність лікарської речовини складає 100%, при інших шляхах введення вона значно нижча і майже ніколи не досягає 100%. Наприклад, інсулін розщеплюється шлунковими ферментами, тобто має низьку біодоступність при пероральному прийомі, тому застосовується тільки підшкірно або внутрішньом'язово.

Абсолютна біодоступність визначається порівнянням ступеня та швидкості надходження субстанції досліджуваного лікарського препарату в системний кровообіг (за умови позасистемного введення: перорально, ректально, підшкірно) зі стандартом після його внутрішньосудинного введення. Біодоступність як метод дослідження отримала загальне визнання у другій половині ХХ ст., після відкриття феномена терапевтичної нееквівалентності ліків з однаковим складом, в ідентичних лікарських формах, але виготовлених на різних заводах. На сьогодні біодоступність має державну значимість при розробці, виробництві та використанні лікарських препаратів і як метод лежить в основі параметрів визначення біоеквівалентності по суті аналогічних лікарських препаратів.

Відносна біодоступність визначається порівнянням ступеня та швидкості всмоктування лікарського препарату (наприклад, таблеток) з так званим стандартом порівняння (наприклад, капсул) при однаковому або різних шляхах їх введення (наприклад для таблеток та свічок) за умови, що вони містять одну й

ту ж активну речовину в однаковій кількості. Визначення «відносна біодоступність» широко використовується для підтвердження еквівалентності терапевтичної дії по суті аналогічних препаратів референтному та порівняння терапевтичної ефективності досліджуваних препаратів.

Інтенсивність і тривалість фармакологічної дії ліків залежать від їх фармакокінетичних характеристик (всмоктування, розподіл, біотрансформація, механізм екскреції), які, в свою чергу, тісно пов'язані з поняттям біодоступності. Складність якісної та кількісної оцінки біодоступності лікарських препаратів пов'язана з великою кількістю чинників, які впливають на ці характеристики. Їх поділяють на екзогенні (фармацевтичні або технологічні) та ендогенні (фізіологічні, генетичні та ін.). До **екзогенних чинників**, що впливають на біодоступність належать: фізичні властивості речовин (розчинність, ліпофільність, поліморфізм, оптичні та інші характеристики), природа і кількість допоміжних речовин, що входять до складу ліків, вид лікарської форми, технологія виготовлення та деякі інші (доза, шлях, швидкість введення ліків, застосування інших ліків, недотримання рекомендацій щодо лікувального харчування тощо), які слід враховувати на етапах розробки, виробництва та застосування ліків. На біодоступність ліків впливають також **ендогенні** фізіологічні (стать, вік, маса), генетичні та етичні показники хворого, наявність супутніх захворювань тощо. Врахування чинників, що впливають на біодоступність ліків, дозволяє оптимізувати режим їх виробництва, прийому та підвищити ефективність фармакотерапії в цілому. Дослідження біодоступності на живих організмах трудомісткі, дорогі й не завжди можуть застосовуватись у звичайних виробничих умовах.

Існують різні керівні принципи для **прогнозування біодоступності**, найвідомішим з яких є «**Правило п'яти**» Ліпінські (англ. Lipinski rule of five). Це правило було сформульовано Крістофером А. Ліпінські у 1997 році на підставі спостереження, що більшість лікарських препаратів представляють собою відносно невеликі та ліпофільні молекули. Для прогнозування шляхів біохімічного перетворення ліків необхідно враховувати ліпофільність, розмір і поверхню відповідної молекули, наявність груп, що можуть бути атаковані ферментами та її оптичні властивості.

Термін «лікоподібність» (drug-like properties) останнім часом став звичним поняттям для фармації і, як правило, відображає прості фізико-хімічні та структурні властивості (молекулярні дескриптори), характерні для успішних лікарських засобів.

Правила п'яти ("drug likeness" або концепція подібності до лікарської речовини) мають наступний вигляд: 1) $\text{LogP} \leq 5$;

2) молекулярна маса ≤ 500 ;

3) здатність бути акцептором протону ≤ 10 ;

4) здатність бути донором протону ≤ 5 ;

5) обертання зв'язків ≤ 8 .

Параметри 3 та 4 вказують на здатність сполуки утворювати зв'язки на «відповідній» ділянці біомолекули, параметр 5 характеризує «жорсткість» структури і вказує на об'єм речовини. Таким чином, названі критерії характеризують загальні особливості хімічної структури лікарського засобу, враховуючи сорбцію, розподіл в організмі, метаболізм, елімінацію. Однак, слід відмітити, що ці правила були розроблені на основі пероральних лікарських 8 засобів, відповідно, кандидати в лікарські засоби для інших шляхів введення потребують інших критеріїв оцінки лікоподібності. Тому відомі інші правила лікоподібності. Наприклад, Вебер та ін. встановили, що більшість сполук з високою пероральною біодоступністю мали менше, ніж 10 зв'язків, що обертаються (rotatable bonds), та площу полярної поверхні (polar surface area (PSA) менше, ніж 140 Å.

Дані літератури свідчать, що сполуки із значеннями коефіцієнту розподілу меншими, ніж 3 та PSA більше, ніж 75 Å у 6 разів рідше спричиняють побічні реакції у *in vivo* дослідженнях толерантності, ніж сполуки, що не відповідали цим критеріям. Також доведено, що існує взаємозв'язок між т. з. «плоскістю» молекули, що залежить від кількості sp^3 гібридизованих атомів Карбону, та ймовірністю її потрапляння до сполук-лідерів при пошуку нових лікарських засобів.

До факторів, що впливають на біодоступність ліків відносять фізикохімічні та фармацевтичні фактори.

Дидактичні одиниці:

- Біологічна доступність (F)
- Відносна біодоступність
- Правила п'яти

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

Відповісти на питання:

1. Біодоступність ліків.
2. Основні показники біологічної доступності лікарських препаратів. Максимум (пік) концентрації лікарської речовини в крові;
 - Час досягнення максимальної концентрації;
 - Площа під кривою зміни концентрації лікарської речовини в плазмі або сироватці крові в часі.
3. Абсолютна біодоступність. Відносна біодоступність.
4. Розрахунок ступеню біодоступності.
5. Класифікація факторів, що впливають на біодоступність ліків.
6. Методи визначення ступеню біодоступності. Переваги та недоліки.
7. Оптимальна, висока та низька ступені біодоступності. Характеристики параметрів.

Вирішити тести:

1. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Виражена у відсотках кількість лікарської речовини, вивільненої з лікарської форми, що після його введення досягає рецептора в кількості, достатньому для того, щоб викликати біологічний ефект”.
 - A. терапевтична нееквівалентність
 - B. еквівалентність
 - C. фармацевтична нееквівалентність
 - D. відносна біодоступність
 - E. абсолютна біодоступність
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Кількість лікарської речовини, введеної в лікарській формі внутрішньовенно, що надходить у кровообіг без впливу ефекту першого проходження через печінку”
 - A. терапевтична нееквівалентність
 - B. еквівалентність
 - C. фармацевтична нееквівалентність
 - D. відносна біодоступність
 - E. абсолютна біодоступність
3. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.
 - A. терапевтична нееквівалентність
 - B. еквівалентність
 - C. фармацевтична нееквівалентність
 - D. біодоступність
 - E. фармацевтичний еквівалент
4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Опис змін у часі концентрацій введеного лікарського засобу і його метаболітів в організмі; охоплює такі транспортні процеси діючої речовини і його метаболітів в організмі, як всмоктування, розподіл, біотрансформація і елімінація”.
 - A. біодоступність
 - B. еквівалентність
 - C. системна доступність
 - D. фармакокінетика
 - E. абсорбція
5. До екзогенних факторів, що впливає на біодоступність, належать:
 - A. сезони року;
 - B. температура;
 - C. фармацевтичні фактори;
 - D. клінічні;
 - E. патофізіологічні
6. До ендогенних факторів, що впливає на біодоступність, належать:
 - A. маса тіла;

- В. проста хімічна модифікація;
 - С. фармацевтичні фактори;
 - Д. фізичний стан речовини;
 - Е. поліморфізм
7. До якого часу не приділяли уваги способу виготовлення лікарських препаратів як фактору, який впливає на ефективність лікарських препаратів?
- А. до 60-х років ХХ століття
 - В. до 60-х років ХVІІІ століття
 - С. до 60-х років ХVІІ століття
 - Д. до 60-х років ХІХ століття
 - Е. до 60-х років ХVІ століття
8. Фармацевт готує порошок з речовиною, яка важкоподрібнюється. Вкажіть, яку речовину подрібнюють у присутності допоміжної рідини?
- А. Магнію оксид
 - В. Кислота саліцилова
 - С. Цинку сульфат
 - Д. Міді сульфат
 - Е. Глюкозу
9. Фармацевт готує порошок з речовиною, яка важкоподрібнюється. Вкажіть, яку речовину подрібнюють у присутності допоміжної рідини
- А. Магнію оксид
 - В. Цинку сульфат
 - С. Міді сульфат
 - Д. Тимол
 - Е. Глюкозу
10. Можливі причини терапевтичної нееквівалентності однакових по дозі та лікарській формі лікарських засобів, облямованих різними заводами:
- А. технологія
 - В. дозування лікарської речовини
 - С. стать і вік хворого
 - Д. шляхи введення
 - Е. лікарська форма

ІІІ. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. зміст завдань:

Завдання № 3

Встановити вплив природи маzewої основи на швидкість всмоктування лікарських речовин з мазей в кров тварин методом «in vivo».

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Завдання № 3

Методичні рекомендації до виконання завдання

Вплив допоміжних речовин (природи мажевої основи) на процес вивільнення і кінетику всмоктування лікарських речовин також можна встановити в модельних дослідах на тваринах. Для визначення допоміжних речовин на процес всмоктування стрептоциду можуть бути використані різні види лікарських форм: мазі, супозиторії, таблетки і т. д. Вибір в якості об'єкта дослідження сульфаніламідного препарату в даному випадку пояснюється простотою його визначення в крові експериментальних тварин. За принципом описаної методики можна застосовувати також лікарські форми, що містять інші лікарські препарати. Кількість тварин і факторів дослідження можуть також варіювати. Для спрощення експерименту (тільки в навчальних цілях) можна обмежитися однією твариною для кожного зразка лікарського препарату.

Об'єктом дослідження служать 10% стрептоцидові мазі, приготовані з використанням різних основ.

Перед виконанням завдання ознайомтеся з алгоритмом експериментальної роботи до завдання № 3 (додаток 3).

Дослід проводять на двох кроликах породи шиншила приблизно однакової маси і віку. Тварин попередньо зважують і дані записують в щоденнику.

Тварині на звільненій від шерсті ділянці шкіри розміром 5 × 5 см в задньобочковій частині спини наносять мазь з розрахунку 0,5 г/кг. Мазь втирають скляною полицею або пластмасовим шпателем. Забір крові проводять після нанесення мазі через 0,5; 1; 1,5 години.

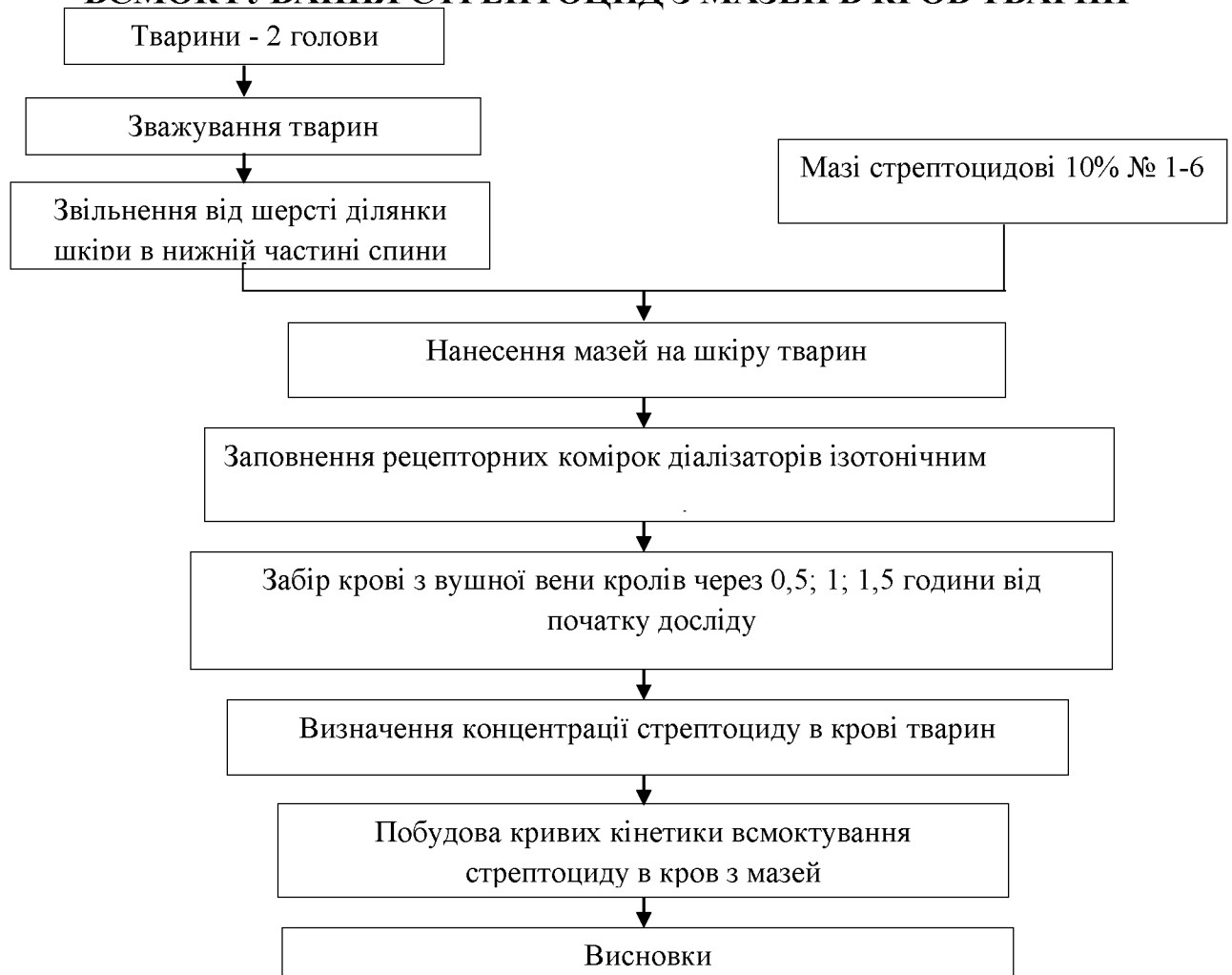
Кількісне визначення сульфаніламідів в крові проводять фотоколориметричним методом В.Н. Пребстінга, В.І. Гаврилова (1939) в модифікації І.М. Перцева, Д.П. Сало і В.Ф. Десенко (1975).

Метод заснований на отриманні пофарбованого з'єднання в результаті поєднання діазотированного сульфаніламиду з резорцином.

Побудова калібрувального графіка

0,03 г (точна наважка) стрептоциду кількісно переносять в суху мірну колбу на 200 мл, розчиняють в часті води очищеної і доводять до мітки. В 1 мл розчину А міститься 150 мкг стрептоциду. З вихідного розчину А готують робочий розчин Б. Для цього 10 мл розчину А вносять в мірну колбу на 100 мл і доливають воду

АЛГОРИТМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ З ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРИРОДИ МАЗЕВИХ ОСНОВ НА ШВИДКІСТЬ ВСМОКТУВАННЯ СТРЕПТОЦИД З МАЗЕЙ В КРОВ ТВАРИН



очищену до мітки при постійному перемішуванні. В 1 мл такого розчину Б міститься 15 мкг стрептоциду. Для побудови калібрувального графіка в ряд пробірок вносять 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3 мл розчину Б і, додаючи воду очищену 3,5; 3; 2,5; 2; 1,5; 1 мл відповідно, доводять розчини до загального обсягу 4 мл. Вміст всіх пробірок перемішують і додають по 1 мл 15% розчину трихлороцтової кислоти. З кожної пробірки відбирають 2,5 мл розчину, переносять в чисті сухі пронумеровані пробірки, до кожної пробірки додають при енергійному струшуванні 0,1 мл 0,5% розчину натрію нітриту й через 10 хвилин 0,1 мл 40% розчину сечовини. Усі подальші операції проводять аналогічно описаним в визначенні стрептоциду в крові.

Вимірявши оптичну щільність розчинів, будують калібрувальний графік (рис. 2). По осі абсцис відкладають відомі концентрації стрептоциду в розчині

(М кг / мл), а по осі ординат - відповідні їм показники оптичної щільності розчину.

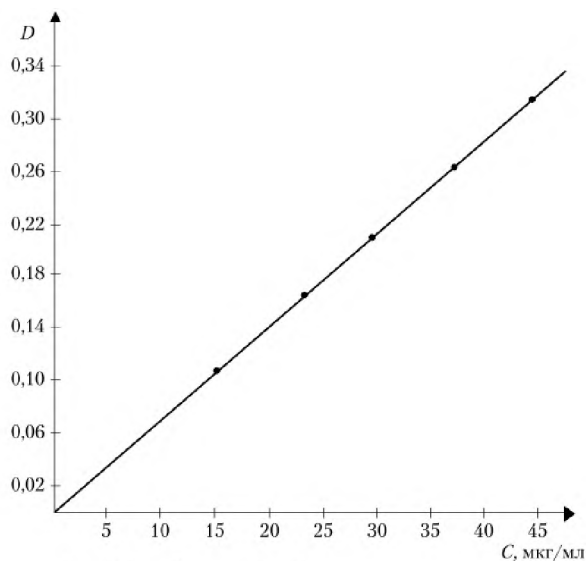


Рис. 2. Калібрувальний графік для кількісного визначення стрептоциду в крові

Визначення стрептоциду в крові

У центрифужні пробірки для осадження білків додають 4,8 мл 5% розчину трихлороцтової кислоти, мікропіпеткою додають 0,2 мл крові, взятої з вушної вени кролика, перемішують, споліскуючи мікропіпетку вмістом пробірки 2-3 рази, і залишають на декілька хвилин до повного гемолізу. Пробірки центрифугують протягом 10 хвилин при 6000 об / хв. У хімічні пробірки наливають 2,5 мл центрифугата, 0,1 мл 0,5% розчину натрію нітриту і ретельно перемішують. За закінчення 10 хв додають 0,1 мл 40% розчину сечовини і знову перемішують.

Через 10 хв до проб додають по 1,5 мл насиченого розчину натрію ацетату і 0,25 мл 0,5% розчину резорцину і залишають на 15 хвилин, вміст ретельно перемішують скляною паличкою або збовтують. Оптичну щільність розчину вимірюють за допомогою приладу ФЕК-56 ПМ (синій світлофільтр № 4, кювети з товщиною шару 10 мм). Паралельно проводять фотокolorиметрування контрольної проби, яка не містить стрептоциду, обробленої аналогічно дослідних взірців.

Концентрацію стрептоциду (X , мкг / мл) в крові досвідних тварин визначають за формулою:

$$X = \frac{C \cdot V \cdot K}{V_1 \cdot a},$$

де C - концентрація речовини, визначена за калібрувальним графіком (м кг / мл);

V - загальний обсяг центрифугата (мл);

V_1 - кількість центрифугата, узяті для визначення стрептоциду (мл);

a - кількість крові, взяте на аналіз (мл);

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №9. «Біодоступність ліків. Абсолютна, відносна біодоступність. Класифікація факторів, що впливають на біодоступність ліків.»

K - кількість крові, на який здійснюється розрахунок (Зазвичай на 1 або 100 мл, в нашому досвіді на 1 мл).

Приклад розрахунку

Мазь № 2. 10% стрептоцидова мазь (на вазелін-ланоліновій основі).

$$0,5 \text{ години} \frac{2,5 * 5 * 1}{2,5 * 2} = 25 \left(\frac{\text{мг}}{\text{мл}} \right)$$

$$1 \text{ година} \frac{4,7 * 5 * 1}{2,5 * 2} = 47 \left(\frac{\text{мг}}{\text{мл}} \right)$$

$$1,5 \text{ години} \frac{3,6 * 5 * 1}{2,5 * 2} = 36 \left(\frac{\text{мг}}{\text{мл}} \right)$$

Отримані результати внесіть в табл. № 4.

Таблиця 4

ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ВСМОКТУВАННЯ СТРЕПТОЦИДУ В КРОВ ІЗ МАЗЕЙ

№ п/п	Найменування мазі	Діаметр зафарбованої зони ,мм		
		0,5 години	1 година	2 години
1	10% стрептоцидова мазь на вазеліні			
2	10% стрептоцидова мазь на вазелін-ланоліновій основі			
3	10% стрептоцидова мазь на вазелін-ланоліновій основі з диметилсульфоксидом			
4	10% стрептоцидова мазь на основі Кутумова			
5	10% стрептоцидова мазь на гелі метилцелюлози			
6	10% стрептоцидова мазь на поліетіленоксидній основі			

Використовуючи дані, наведені в таблиці № 4, побудуйте криві кінетики всмоктування стрептоциду в кров в залежності від природи використовуваної основи в координат: концентрація речовини (мг / мл) по осі абсцис, а по осі ординат - час (t , ч).

Після виконання завдання сформулюйте висновки про вплив природи мажевої основи на швидкість всмоктування стрептоциду в кров тварин. Порівняйте дані експеримента, отримані методами «in vivo» і «in vitro».

Зробіть висновок про кореляцію цих методів.

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

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) щодо виконання завдань.

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 10

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

1. Фармацевт приступає до роботи. Вкажіть яким розчином необхідно обробити руки:
 - A. Спиртом етиловим
 - B. Розчином хлораміну 1%
 - C. Розчином хлораміну 0,5%
 - D. Розчином хлоргексидину
 - E. Спирто – ефірною сумішшю
2. Фармацевт приступає до роботи. Вкажіть яким розчином необхідно обробити руки:
 - A. Спиртом етиловим
 - B. Розчином хлораміну 1%
 - C. Розчином хлораміну 0,5%
 - D. Розчином хлоргексидину
 - E. Спирто – ефірною сумішшю
3. 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
4. Яка із наведених дисциплін не лежить в основі розвитку біофармації?
 - A. фармацевтична хімія
 - B. технологія лікарських препаратів
 - C. анатомія
 - D. фармакокінетика
 - E. фармакодинаміка
5. 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
6. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
- А. супутні патології
 - В. стать хворого
 - С. лікарська форма і шляхи її введення в організм
 - Д. час прийому лікарського препарату
 - Е. вік хворого
7. Який із перерахованих факторів не відноситься до фармацевтичних?
- А. допоміжні речовини
 - В. проста хімічна модифікація
 - С. лікарська форма і шляхи її введення в організм
 - Д. вік хворого
 - Е. технологічний процес
8. Який із перерахованих факторів не відноситься до фармацевтичних?
- А. допоміжні речовини
 - В. супутні патології
 - С. лікарська форма і шляхи її введення в організм
 - Д. фізичний стан лікарської речовини
 - Е. технологічний процес
9. Який метод не відносяться до методів *in vitro*?
- А. хроматографічний
 - В. прямої дифузії через мембрану
 - С. тест «розчинності»
 - Д. агарових пластинок
 - Е. на лабораторних тваринах
10. Який метод не відносяться до методів *in vitro*?
- А. прямої дифузії через мембрану
 - В. на здорових людях-добровольцях
 - С. агарових пластинок
 - Д. хроматографічний
 - Е. тест «розчинності»
21. Які вчені були основоположниками біофармації в Україні?
- А. Перцев І.М., Черних В.П.
 - В. Хаджай Я.І., Сало Д.П.
 - С. Перцев І.М., Сало Д.П.
 - Д. Тихонов А.І., Перцев І.М.
 - Е. Башура О.Г., Ярних Т.О.

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури

Основна література:

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №9. «Біодоступність ліків. Абсолютна, відносна біодоступність. Класифікація факторів, що впливають на біодоступність ліків.»

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.