

МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

К 200-летию НФаУ

А.И. ТИХОНОВ, Е.Е. БОГУЦКАЯ,
Т.Г. ЯРНЫХ, А.М. КОТЕНКО

ПРАКТИКУМ ПО БИОФАРМАЦИИ

Учебное пособие для студентов
высших учебных заведений

Под редакцией академика Академии наук технологической
кибернетики Украины А.И. Тихонова

Харьков
Издательство НФаУ
«Золотые страницы»
2003

УДК 615.1:57(076.5)

ББК 52.82

П 69

Рекомендовано Министерством образования и науки Украины
(письмо № 14/18.2-2221 от 28.11.2002 г.)

В подготовке материалов при написании практикума принимали участие кандидат фармацевтических наук, доцент *Н.Ф. Орловецкая*, кандидат фармацевтических наук, доцент *В.А. Соболева*, кандидат фармацевтических наук, доцент *В.А. Якущенко*.

Рецензенты: *Н.А. Казаринов*, доктор фармацевтических наук, профессор Государственного научного центра лекарственных средств; *А.В. Кабачная*, доктор фармацевтических наук, профессор Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов
П 69 вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

ISBN 966-615-165-0

ISBN 966-8032-59-4

Практикум по биофармации предназначен для аудиторной работы студентов, включает практические задания, теоретические вопросы и алгоритмы действия по каждой теме, а также итоговое семинарское занятие с обобщающими теоретическими вопросами, тестами, ситуационными задачами.

Рекомендовано для студентов фармацевтических вузов и факультетов.

УДК 615.1:57(076.5)

ББК 52.82

ISBN 966-615-165-0

ISBN 966-8032-59-4

© Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е.,
Ярных Т.Г., Котенко А.М., 2003
© НФаУ, 2003

ВВЕДЕНИЕ

Биофармация — теоретическая основа технологии лекарств в фармации, которая изучает зависимость терапевтического действия лекарственных препаратов от различных экзогенных и эндогенных переменных факторов.

Биофармация является относительно молодой наукой и сформировалась к середине 60-х годов XX столетия. Основоположниками биофармации являются американские ученые Леви и Вагнер.

Особенно активно биофармация стала развиваться последние десятилетия. Существенный вклад в ее развитие внесли современные ученые А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин, М.Т. Алюшин, Д.П. Сало, А.И. Тихонов, И.М. Перцев и др.

Ни одна работа по созданию новых и совершенствованию существующих лекарственных препаратов не обходится без биофармацевтических исследований.

Важнейшей задачей при разработке состава и технологии лекарственной формы является обеспечение оптимальных условий для высвобождения веществ и последующего их всасывания в организме.

К основным направлениям биофармацевтических исследований относятся:

- изучение влияния фармацевтических и биологических факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов;
- изучение биологической доступности лекарственного вещества и разработка методов ее определения;
- изучение терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов;
- разработка методов определения лекарственного вещества или его активного метаболита в биологических жидкостях.

Влияние переменных факторов на терапевтическую активность лекарственных препаратов столь существенно, что их фармакологическое действие может отличаться в несколько раз.

К переменным факторам относятся экзогенные и эндогенные. Наиболее обширную группу составляют переменные фармацевтические факторы, такие как физическое состояние лекарственных веществ, простая химическая модификация, природа вспомогательных веществ, вид лекарственной формы и путь введения, а также технологические процессы.

Изменение фармацевтических факторов приводит к биологической неэквивалентности лекарственных препаратов — аналогов.

Контроль биоэквивалентности является одной из основных проблем фармации из-за поступления в страну огромного количества генериков (фармацевтических аналогов). Кроме фармацевтических факторов, на фармакотерапию оказывают влияние также такие эндогенные факторы, как физиологические (пол, возраст, состояние организма), патологические и биохимические.

Нельзя исключать и роль экзогенных факторов (время года, время суток, погодные условия). К сожалению, мало учитывается роль пищи при приеме лекарственных средств. Пища может существенно изменить фармакокинетику препарата.

Возникнув как реакция на товароведческое направление фармации, биофармация предложила новую систему взглядов и новые методы исследования, с помощью которых оказалось возможным научно определить место и влияние каждого фармацевтического фактора на всех стадиях высвобождения, биотрансформации и элиминации лекарственного препарата. Новая биофармацевтическая концепция способствует заполнению глубокого вакуума между клинической медициной и фармацией.

Исходя из вышеизложенного, нами был подготовлен практикум по биофармации для студентов фармацевтичес-

ких вузов и факультетов. С момента издания предыдущих методических указаний прошло около 15 лет. Учитывая изменения в фармацевтической науке, некоторые материалы, изложенные в предыдущем издании, устарели.

Настоящее издание существенно расширено и дополнено новыми объектами и методами исследования.

Практикум по биофармации позволяет студентам ознакомиться с методами «*in vitro*» и «*in vivo*» по определению влияния основных переменных (фармацевтических факторов) на фармакологическое действие и степень высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм, скорость их всасывания в кровь, биологическую доступность.

Один из разделов посвящен изучению терапевтической эквивалентности лекарственных средств. Для лучшего усвоения материала практикум включает 6 рисунков, 18 таблиц, 15 алгоритмов.

Итоговое семинарское занятие расширено теоретическими вопросами, включены новые ситуационные задачи и тестовые задания.

Авторский коллектив с благодарностью примет все предложения и замечания, направленные на совершенствование данного практического руководства и методических рекомендаций.

Занятие № 1

Тема: ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СКОРОСТЬ ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Физическое состояние лекарственных средств оказывает существенное влияние на их фармакологическое действие. Это понятие включает такие показатели, как степень измельчения, полиморфизм лекарственных веществ, агрегатное состояние, степень чистоты, упаковка и срок хранения препарата.

Наиболее существенное влияние на фармакотерапию оказывает дисперсность лекарственных средств. Степень измельчения имеет не только технологическое значение, определяя такие параметры, как сыпучесть, однородность смешивания, точность дозирования, насыпную массу, но и может значительно изменять скорость и полноту всасывания препарата. Выбор степени измельчения в каждом конкретном случае индивидуален. На фармакотерапию влияет как недостаточная дисперсность, так и микронизирование частиц. Поэтому лекарственные вещества в лекарственных препаратах должны иметь оптимальную степень измельчения.

Одним из существенных свойств лекарственных средств, влияющих на фармакотерапию, является полиморфизм. Одни и те же лекарственные вещества могут находиться в различных полиморфных модификациях (от 2 до 10 и более), активных и неактивных. Рациональное использование явления полиморфизма является одним из требований при создании препаратов.

На фармакотерапию оказывает существенное влияние агрегатное состояние лекарственного вещества (форма и характер кристаллов, растворимость, вязкость и рН среды, оптические свойства, электропроводимость, поверхностное натяжение, температура плавления и др.). Особую роль в фармакологической активности играет растворимость лекарственных веществ. От растворимости, характера дисперсной среды, рН зависит скорость и полнота наступления эффекта, а также его длительность.

На действие лекарственного препарата влияет степень его чистоты. Вид и наличие загрязнений может способствовать как изменению терапевтического эффекта, так и появлению нежелательного побочного действия.

Таким образом, физическое состояние лекарственных препаратов оказывает существенное влияние на фармакологическое действие, может усилить и, наоборот, уменьшить его активность, а также побочные эффекты, поэтому изучение данной темы является актуальным.

Цель занятия: Формирование знаний, умений, практических навыков по изучению влияния степени измельчения стрептоцида и полиморфных модификаций цинк-инсулина на скорость их высвобождения из соответствующих лекарственных форм.

Для этого необходимо:

Знать физико-химические свойства лекарственных веществ и уметь находить их в аналитической нормативной документации (АНД) и справочной литературе.

Знать и использовать влияние физических и технологических факторов на скорость высвобождения субстанций из лекарственной формы.

Знать причины возникновения полиморфных модификаций лекарственных веществ.

Готовить тритурационные мази с учетом количеств и физико-химических свойств лекарственных веществ.

Пользоваться методом «агаровых пластинок» и диффузии через полупроницаемую мембрану для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей.

Владеть методами анализа сульфаниламидных препаратов в диализате.

Уметь работать с лабораторными животными.

Рассчитывать дозу препарата для введения животному и вводить препарат подкожно.

Проводить забор крови из ретроорбитального венозного сплетения или хвостовой вены белой крысы и ушной вены кролика.

Владеть методикой определения глюкозы в крови.

Обобщать полученные данные и проводить статистическую обработку полученных результатов.

Строить кривые кинетики высвобождения субстанций из лекарственных форм и делать выводы о влиянии степени дисперсности стрептоцида и полиморфных модификаций цинк-инсулина на процесс их высвобождения из соответствующих лекарственных форм.



Теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности

1. Биофармация как научное направление и ее значение при разработке состава и технологии лекарственных форм.

2. История развития биофармации.

3. Основные понятия и термины биофармации.

4. Основные задачи биофармации на современном этапе и их роль для практического здравоохранения.

5. Фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность лекарственных средств.

6. Физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ в лекарственных формах и их влияние на скорость высвобождения и всасывания препаратов.

7. Использование различной степени дисперсности лекарственных веществ с целью создания лекарственных препаратов с различной биологической доступностью.

8. Понятие о полиморфизме.

9. Влияние кристаллической структуры и полиморфизма лекарственных веществ на терапевтическую активность лекарственных препаратов.

10. Влияние природы растворителя, растворимости, степени вязкости и рН среды на всасывание лекарственных средств.

11. Степень чистоты лекарственного препарата и ее влияние на фармакотерапию.

12. Зависимость терапевтической активности лекарственных средств от вида и качества упаковки.

Аудиторная самостоятельная работа

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАНИЯ

Задание № 1

Установить влияние степени дисперсности стрептоцида на процесс его высвобождения из мазей методом «агаровых пластинок».

Методические рекомендации к выполнению задания

Изучение влияния степени измельчения вещества на процесс всасывания удобно определять для мазей или суппозиторий, приготовленных на одной и той же основе, применяя фракции лекарственного вещества, величина частиц которых заметно отличается.

Метод прямой диффузии в агаровый гель, известный под названием «агаровых пластинок», основан на образовании окрашенных продуктов лекарственных веществ с реактивами.

Объектами исследования служат 10 % стрептоцидовые мази с различной степенью измельчения стрептоцида:

мазь № 1 — диаметр частиц стрептоцида (d_s) = 0,1 мм;

мазь № 2 — диаметр частиц стрептоцида (d_s) = 0,38 мм.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 1 (приложение 1).

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ СТЕПЕНИ ДИСПЕРСНОСТИ СТРЕПТОЦИДА
НА ПРОЦЕСС ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ МАЗЕЙ
МЕТОДОМ «АГАРОВЫХ ПЛАСТИНОК»**



Приготовление геля и агаровых пластинок

Агаровый гель готовят 2 % концентрации в предварительно старированном стеклянном стакане, плотно закрытом крышкой. Измельченный агар (ГОСТ 6470 – 53) заливают водой очищенной и оставляют на 30 мин для набухания.

Набухший агар нагревают до кипения, доводят до необходимой массы и к теплomu гелю добавляют 5 % реактива Эрлиха. Состав реактива Эрлиха: п-диметиламинобензальдегида 0,5 г, концентрированной кислоты хлороводородной и этанола 95 % по 15 мл, н-бутанола 90 мл.

Приготовленный агаровый гель разливают в чашки Петри (диаметр 98–100 мм, высота 20 мм), которые рас-

ставляют на столе, предварительно выверенном по горизонтальному уровню с помощью ватерпаса. Агар разливают в чашки двумя порциями по 10 и 15 мл. После застывания первой порции агара на ее поверхность в каждую чашку помещают три цилиндра из нержавеющей стали или стекла (наружный диаметр 8 мм, высота до 10 мм) и заливают второй слой агара. После застывания агара цилиндры осторожно вынимают.

Технология мазей

Для получения фракций различной степени дисперсности 50 г стрептоцида просеивают через набор сит, отделяя частицы размером 0,38 мм. Стрептоцид с частицами менее 0,38 мм дополнительно измельчают в ступке с 95 % спиртом в течение 10 мин и просеивают через сита, отбирая фракцию с размером частиц 0,1 мм.

Мази готовят 10 % концентрации с использованием любой имеющейся в наличии мазевой основы (например, вазелина), часть которой предварительно подплавляют и смешивают с определенной фракцией стрептоцида. Во избежание нежелательного дальнейшего измельчения частиц дисперсной фазы, мазевую основу подплавляют и смешивают с веществом, используя пропеллерную мешалку (1500 об/мин).

При отсутствии пропеллерной мешалки мазь можно приготовить следующим образом: в ступку помещают стрептоцид с определенным размером частиц и смешивают по правилу Дерягина с половинным количеством расплавленной основы, а затем добавляют оставшуюся нерасплавленную основу и перемешивают.

Определение скорости высвобождения лекарственных веществ из мазей

Мази, содержащие лекарственное вещество с различной степенью дисперсности, помещают в лунки двух чашек с агаром. Чашки нумеруют или указывают степень измельчения. Мазь в лунки вносят с помощью стеклянной

палочки, осуществляя контроль за тем, чтобы был хороший контакт с агаром. Чашки помещают в термостат с температурой 37 °С.

Лекарственное вещество, высвобождаясь из мази, диффундирует в агаровый гель, взаимодействуя с реактивом Эрлиха и образуя окрашенную зону. Через 0,5; 1; 2 часа с помощью линейки измеряют диаметр окрашенной зоны. В случае образования эллипса измеряют больший и меньший диаметр и определяют среднее значение диаметра окрашенной зоны.

Статистическую обработку полученных результатов проводят по методу Монцевичюте-Эрингене.

Ошибку среднего арифметического вычисляют по формуле:

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

где m — ошибка среднего арифметического диаметров окрашенных зон;

Σ — сумма;

a — цифровые значения отклонений диаметров зон от среднего арифметического со знаком «плюс» или «минус»;

k — величина, зависящая от числа вариантов, т. е. количества опытов (n) для каждого образца мази (табл. 1).

Пример расчета

Мазь № 1. ($d_s = 0,1$ мм).

1 час

$$d_1 = 20 \text{ мм}$$

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

$$d_3 = 21 \text{ мм}$$

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

$a = | + 0,3 | + | +0,3 | + | - 0,7 | = 1,3$ (значения « a » суммируются без учета алгебраических знаков);

$$m = 1,3 \cdot 0,29004 = 0,38;$$

$$d = 20,3 \pm 0,38 \text{ (мм)}.$$

Полученные данные внесите в табл. № 1.

Таблица 1

ДИФФУЗИЯ СРЕПТОЦИДА С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДИСПЕРСНОСТИ ИЗ МАЗЕЙ

Мазь	Диаметр окрашенной зоны, мм		
	0,5 часа	1 час	2 часа
№ 1			
№ 2			

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии степени дисперсности стрептоцида на его высвобождение.

~~Задание № 2~~

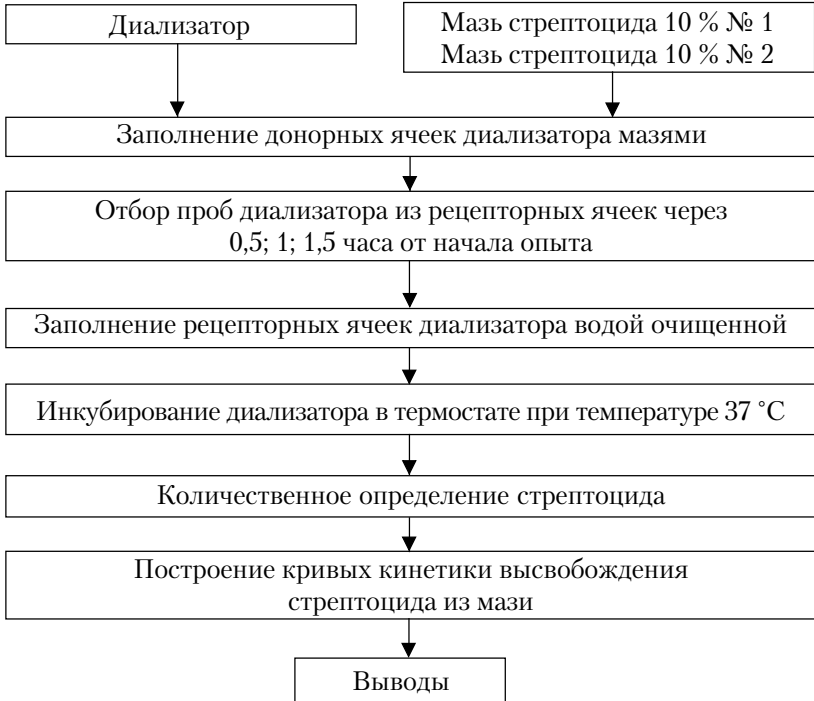
Установить влияние степени дисперсности стрептоцида на процесс его высвобождения из мазей методом диализа через полупроницаемую мембрану.

Методические рекомендации к выполнению задания

Для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей используют метод прямой диффузии, при которой лекарственное вещество из мазевой основы диффундирует в среду, отделенную от мази полупроницаемой мембраной. В качестве мембраны используют целлофан толщиной 45 мкм. Средой является вода очищенная.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 2 (приложение 2).

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ СТЕПЕНИ ДИСПЕРСНОСТИ СТРЕПТОЦИДА
НА ПРОЦЕСС ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ МАЗЕЙ
МЕТОДОМ ДИАЛИЗА**



**Определение степени высвобождения
стрептоцида из мазей**

Для эксперимента используют камеру для диализа с двумя ячейками, состоящую из двух частей. Ячейки нумеруют, в 1-ю донорную ячейку помещают стрептоцидовую мазь с диаметром частиц 0,1 мм, во 2-ю — с диаметром частиц 0,38 мм. Ячейки должны быть заполнены доверху.

На поверхность накладывают целлофан и собирают диализатор (рис. 1). С помощью пипетки с тонким концом или шприца с иглой в рецепторные ячейки вносят по

15 мл воды очищенной. Диализатор помещают в термостат при температуре 37 °С.

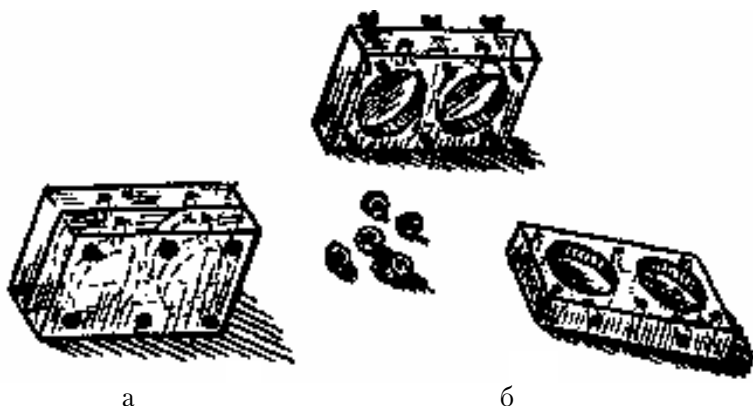


Рис. 1. Диализатор в собранном виде (а) и разобранном (б)

Отбор проб диализата из рецепторных ячеек проводят через 0,5; 1; 1,5 часа от начала опыта, восполняя водой очищенной отобранное количество раствора. Образец пробы диализата анализируют на содержание стрептоцида.

Количественное определение стрептоцида

В мерную колбу на 100 мл вносят 2 мл анализируемого диализата, содержащего 0,05–0,5 мг стрептоцида, прибавляют 8 мл воды очищенной и 2,5 мл 10 % раствора кислоты хлороводородной. Колбу помещают на 10 минут в ванну со льдом, затем прибавляют 5 мл 0,5 % свежеприготовленного раствора натрия нитрита. Через 5 мин прибавляют 1 г мочевины и взбалтывают. Спустя 15 мин прибавляют 1 мл свежеприготовленного 0,5 % раствора тимола в 10 % растворе натрия гидроксида и 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Через 10 мин содержимое колбы доводят водой до метки. Содержание стрептоцида определяют на фотоэлектроколориметре КФМ-Ц-2 с синим светофильтром (максимум пропускания 400 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве контроля используют смесь всех реактивов, обработанную аналогично.

Фотоэлектроколориметр КФМ-Ц-2 предварительно калибруют по стандартному раствору.

Приготовление стандартного раствора

В мерную колбу на 1000 мл вносят 0,05 г (точная навеска) стрептоцида, растворяют в 10 мл спирта этилового и доводят водой очищенной до метки. В 1 мл раствора содержится 0,05 мг стрептоцида.

В мерную колбу на 100 мл вносят 6 мл приготовленного раствора стрептоцида, прибавляют 4 мл воды очищенной.

Далее поступают, как указано в разделе количественного определения стрептоцида.

Приготовленный стандартный раствор используют для калибровки фотоэлектроколориметра КФМ-Ц-2, устанавливая масштаб таким образом, чтобы показания прибора численно совпадали с концентрацией вещества в пределах ± 2 единицы счета ($0,3 \pm 0,02$).

Расчет количества стрептоцида (X , мг), высвободившегося из мази за определенный промежуток времени, проводят по формуле:

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

где C — содержание стрептоцида в 2 мл диализата, найденное по показаниям прибора (мг);

V — объем диализата в ячейке камеры (мл);

V_1 — объем диализата, отобранного для анализа (мл);

Y_n — количество стрептоцида, содержащееся в ранее отобранном диализате (мг) $Y_1 = 0$; $Y_2 = C_1$; $Y_3 = C_1 + C_2$.

Пример расчета

Мазь № 1. ($d_s = 0,1$ мм).

0,5 часа — 0,048 мг

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

1 час — 0,067 мг

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

1,5 часа — 0,081 мг

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

Полученные данные о количестве высвободившегося стрептоцида за определенные промежутки времени внесите в табл. 2, а затем на их основании постройте график в координатах: по оси ординат откладывают концентрацию высвободившегося стрептоцида (C , мг); по оси абсцисс — время (t , ч).

Таблица 2

ДИФФУЗИЯ СРЕПТОЦИДА С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДИСПЕРСНОСТИ ИЗ МАЗИ

Мазь	Количество высвободившегося стрептоцида, мг		
	0,5 часа	1 час	1,5 часа
№ 1			
№ 2			

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии степени дисперсности стрептоцида на его высвобождение и сравните результаты, полученные методами «агаровых пластинок» и диализа.

~~Задание № 3~~

Установить влияние полиморфных модификаций препаратов инсулина на скорость его высвобождения методом «in vivo».

Методические рекомендации к выполнению задания

Объектами исследования служат цинк-инсулин аморфный и кристаллический, широко используемые в медицинской практике при сахарном диабете.

Проводя эксперимент, в учебных целях используют трех животных (белые крысы или кролики) одинаковой массы после 18-часового голодания.

У животных определяют исходную концентрацию глюкозы в крови. После этого двум животным подкожно вводят соответственно препараты: цинк-инсулин аморфный и цинк-инсулин кристаллический в дозе 1,0 ЕД/кг. Принимая во внимание небольшую массу тела опытных животных (белых крыс), используют препараты в разведении 1:100. Третье животное является контрольным.

Определение концентрации глюкозы в крови животных проводят через 1; 1,5; 2 часа от начала опыта.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 3 (приложение 3).

Определение глюкозы в крови

В четыре центрифужные пробирки помещают по 1,5 мл 3 % раствора трихлоруксусной кислоты. В три из них вносят по 0,1 мл крови, взятой из ретроорбитального венозного сплетения или хвостовой вены соответствующего животного, а в четвертую — 0,4 мл стандартного раствора глюкозы. Смесь взбалтывают и центрифугируют в течение 10 мин при 3000 об/мин, затем в 4 химические пробирки помещают по 1,5 мл ортотолуидинового реактива и добавляют по 1 мл центрифугата. Пробирки со смесью встряхивают и помещают в кипящую водяную баню на 10 мин. После этого их охлаждают под струей холодной воды. Оптическую плотность раствора измеряют с помощью фотоэлектроколориметра (ФЭК-56 ПМ) при красном светофильтре (№ 8) с длиной волны 600–650 нм в кювете с толщиной слоя жидкости 5 мм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Концентрацию глюкозы в крови (м моль/л) рассчитывают по формуле:

$$C_{on} = \frac{C_{cm} \cdot E_{on}}{E_{cm}},$$

где C_{on} — концентрация глюкозы в опытной пробе (м моль/л);

$C_{ст}$ — концентрация глюкозы в стандартной пробе (м моль/л);

E_{on} — оптическая плотность опытной пробы;

$E_{ст}$ — оптическая плотность стандартного раствора.

Приложение 3

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ
ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА НА СКОРОСТЬ
ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ**



Полученные экспериментальные данные внесите в таблицу № 3 и на их основании постройте график в координатах: по оси ординат — концентрация глюкозы в крови (C , м моль/л); по оси абсцисс — время (t , ч).

Таблица 3

**КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС
ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА
В ДОЗЕ 1 ЕД/кг**

Марки- ровка	Масса животно- го, кг	Препа- рат	Концентрация глюкозы в крови, м моль/л			
			исходная	1 час	1,5 часа	2 часа

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии полиморфных модификаций цинк-инсулина на уровень сахара в крови.

Занятие № 2

Тема: ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕСС ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

По данным литературы, ни один фармацевтический фактор не оказывает такого влияния на биологическую активность препаратов, как вспомогательные вещества. Вспомогательные вещества — огромная группа соединений природного и синтетического происхождения, применяемых при приготовлении лекарственных препаратов в различных лекарственных формах с соответствующими физико-химическими и лечебными свойствами. В фармации вспомогательные вещества используют в качестве формообразователей, наполнителей, растворителей, солюбилизаторов, эмульгаторов, стабилизаторов, разрыхлителей, консервантов.

Биофармация впервые в 60-е годы XX столетия дала научное обоснование применению вспомогательных веществ, показала полную несостоятельность эмпирического отношения к ним.

С развитием биофармации понятие «индифферентности» вспомогательных веществ утратило свое значение.

При создании новых и совершенствовании существующих лекарственных препаратов необходимо учитывать влияние вспомогательных веществ.

Абсолютно индифферентных веществ нет. Вспомогательные вещества могут повышать или понижать фармакологическое действие, усиливать или устранять побочные эффекты.

Разнообразие свойств вспомогательных веществ и широкий ассортимент обязывают ученых отказываться от попыток превращения вспомогательного вещества в универсальный, применяемый с любым лекарственным веществом.

Рассмотрим влияние вспомогательных веществ на примере такой распространенной лекарственной формы, как мазь. Разнообразие мазевых основ способствует необходимости изучения их влияния на фармакологическое действие лекарственных веществ.

Цель занятия: Формирование знаний, умений, практических навыков по изучению влияния природы вспомогательных веществ на процесс высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм.

Для этого необходимо:

Знать физико-химические свойства входящих в пропись ингредиентов и уметь находить их в АНД и справочной литературе.

Готовить различные мази с учетом физико-химических свойств лекарственных веществ и природы мазевой основы.

Пользоваться методами «in vitro» («агаровых пластинок» и диализа) для оценки высвобождения лекарственных веществ из мазей.


Уметь пользоваться методами «in vivo» для определения влияния природы мазевой основы на процесс высвобождения стрептоцида.

Наносить мази на кожу лабораторным животным и проводить забор крови из ушной вены кроликов.

Обобщать полученные результаты, проводить статистическую обработку результатов эксперимента.

Строить кривые динамики высвобождения стрептоцида из мазей в зависимости от природы мазевой основы и делать выводы.

Владеть различными методами анализа сульфаниламидных препаратов.

 **Теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности**

1. Классификация вспомогательных веществ и их роль при приготовлении лекарственных форм.
2. Влияние природы вспомогательных веществ на скорость всасывания лекарственных средств и их терапевтическую эффективность.
3. Современные методы определения эффективности лекарственных препаратов.
4. Методы «in vitro» (прямой диффузии через мембрану, «агаровых пластинок», хроматографический, тест растворимости и др.).
5. Методы «in vivo», которые проводятся на лабораторных животных, здоровых людях-добровольцах, изолированных органах при одноразовом и многократном введении.
6. Современные методы определения концентрации лекарственных веществ в биологических жидкостях (кровь, моча, выделения организма).
7. Микробиологические и акантозный тесты.
8. Графический метод расчета площади фармакокинетической кривой и степени всасывания лекарств. Определение константы всасывания и элиминации.
9. Радиоизотопный метод.
10. Корреляция методов «in vitro» и «in vivo» при определении биодоступности лекарственных веществ.

Аудиторная самостоятельная работа

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАНИЯ

 **Задание № 1**

Установить влияние природы мазевой основы на скорость высвобождения стрептоцида из мазей методом «агаровых пластинок».

Методические рекомендации к выполнению задания

Для лучшей наглядности результатов эксперимента могут быть использованы мазевые основы с выраженными и слабо выраженными диффузионными свойствами.

Объектами исследования служат 10 % стрептоцидовые мази, приготовленные на различных основах (табл. 4).

Таблица 4

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

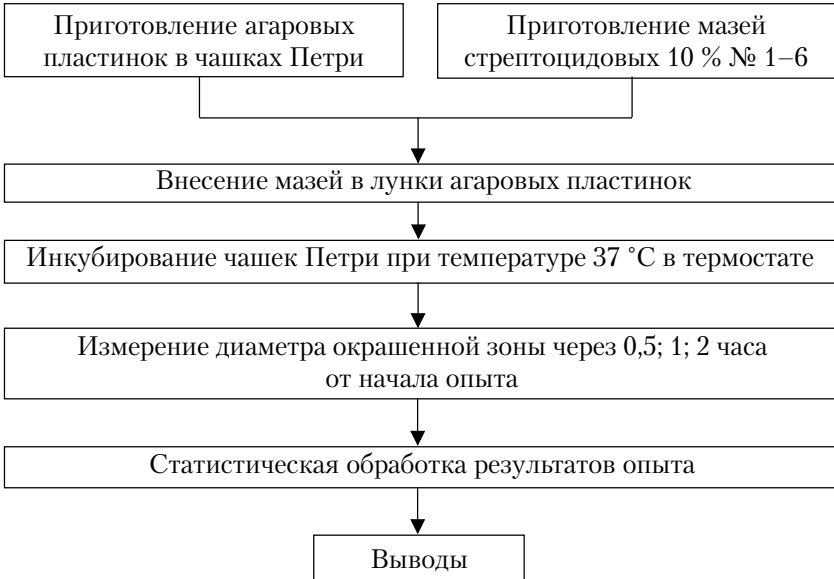
№ п/п	Мазевая основа	Компоненты основы и их концентрация, г	
1	Вазелиновая	Вазелина	100,0
2	Вазелин-ланолиновая	Вазелина	70,0
		Ланолина безводного	30,0
3	Вазелин-ланолиновая с ДМСО	Вазелина	65,0
		Ланолина безводного	30,0
		Диметилсульфоксида	5,0
4	Основа Кутумовой	Вазелина	60,0
		Воды очищенной	30,0
		Эмульгатора Т ₂	10,0
5	Гель метилцеллюлозы	Метилцеллюлозы	5,0
		Глицерина	10,0
		Воды очищенной	85,0
6	Полиэтиленоксидная	Полиэтиленоксида-400	70,0
		Полиэтиленоксида-1500	30,0

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 1 (приложение 4).

Технология мазей

Исследуемые образцы мазей готовят в соответствии с технической нормативной документацией. Размер частиц 0,1 мм способствует более полному высвобождению стрептоцида.

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ НА ПРОЦЕСС
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ СТРЕПТОЦИДА ИЗ МАЗЕЙ МЕТОДОМ
«АГАРОВЫХ ПЛАСТИНОК»**



Технология мазей. Стрептоцид помещают в ступку и измельчают как труднопорошкующее вещество со спиртом этиловым 95 % из расчета 5 капель на 1,0 вещества.

Мазь № 1 – 2. В фарфоровой чашке расплавляют приблизительно 5,0 вазелина, растирают с ним стрептоцид по правилу Дерягина, добавляют оставшееся количество вазелина или вазелина и ланолина безводного.

Мазь № 3. В ступке растирают стрептоцид по правилу Дерягина с диметилсульфоксидом и смешивают с вазелином и ланолином безводным.

Мазь № 4. Эмульсионную основу (вода – вазелин) по прописи Кутумовой, состоящую из 10 частей эмульгатора Т-2, 30 частей воды и 60 частей вазелина, готовят следующим образом: в химическом стакане на водяной бане рас-

плавляют эмульгатор Т-2 и сплавляют его с вазелином. Затем тонкой струей при постоянном перемешивании добавляют подогретую до 60–70 °С воду очищенную. стакан с эмульсией помещают в пластмассовую емкость микроизмельчителя тканей РТ-2, в которой находится холодная вода (17–18 °С). Эмульсию охлаждают при перемешивании со скоростью 3000 об/мин до приобретения ею мажеобразной консистенции.

Мазь № 5. Готовят на глицерогеле метилцеллюлозы. 5,0 метилцеллюлозы заливают половинным количеством горячей воды очищенной (температура 80–90 °С), оставляют для набухания, через 2 часа добавляют оставшуюся воду и оставляют на 12 часов. Стрептоцид растирают в ступке с 95 % спиртом этиловым, добавляют по правилу Дерягина (1/2 от количества лекарственного вещества) глицерин, гель метилцеллюлозы и перемешивают с оставшимся глицерином.

Мазь № 6. На водяной бане сплавляют полиэтиленоксид-1500 с полиэтиленоксидом-400. Стрептоцид добавляют к полустывшей основе в виде измельченного порошка.

При приготовлении мази часть основы, примерно равную половине массы вещества, подплавляют в фарфоровой чашке на водяной бане и тщательно смешивают в ступке со стрептоцидом, предварительно измельченным со спиртом до размера частиц 0,1 мм. После этого добавляют по частям остальную основу и перемешивают до однородности.

Мази № 1–5 — суспензионные. С ПЭО стрептоцид образует мазь-раствор, так как хорошо растворяется в ней.

Определение скорости высвобождения стрептоцида из мазей методом «агаровых пластинок» проводят согласно методике, приведенной в занятии № 1 (задание № 1).

Результаты измерений подвергают статистической обработке (см. занятие № 1). Полученные данные внесите в табл. № 5.

**ДИФФУЗИЯ СТРЕПТОЦИДА ИЗ МАЗЕЙ,
ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВАХ**

№ п/п	Наименование мази	Диаметр окрашенной зоны, мм		
		0,5 часа	1 час	2 часа
1	10 % стрептоцидовая мазь на вазелине			
2	10 % стрептоцидовая мазь на вазелин-ланолиновой основе			
3	10 % стрептоцидовая мазь на вазелин-ланолиновой основе с диметилсульфоксидом			
4	10 % стрептоцидовая мазь на основе Кутумовой			
5	10 % стрептоцидовая мазь на геле метилцеллюлозы			
6	10 % стрептоцидовая мазь на полиэтиленоксидной основе			

Пример расчета

10 % стрептоцидовая мазь на полиэтиленоксидной основе.

1 час

$$d_1 = 19 \text{ мм}$$

$$d_2 = 20 \text{ мм}$$

$$d_3 = 20 \text{ мм}$$

№ опыта	<i>a</i>
1	$19,3 - 19,0 = -0,3$
2	$19,3 - 20,0 = -0,7$
3	$19,3 - 20,0 = -0,7$

$a = |+0,3| + |-0,7| + |-0,7| = 1,7$ (значение «*a*» суммируется без учета алгебраических знаков)

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

$$d = 19,3 \pm 0,49 \text{ (мм)}$$

Таким образом проводят статистическую обработку полученных результатов.

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии мазовых основ на высвобождение стрептоцида из мазей.

Задание № 2

Установить влияние природы мазовой основы на процесс высвобождения стрептоцида из мазей методом диализа.

Методические рекомендации к выполнению задания

Для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей в зависимости от природы мазовой основы используют метод диализа (прямой диффузии через мембрану) с последующим определением диффундированного в раствор вещества различными физико-химическими методами (фотоколориметрическим, спектрофотометрическим).

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 2 (приложение 5).

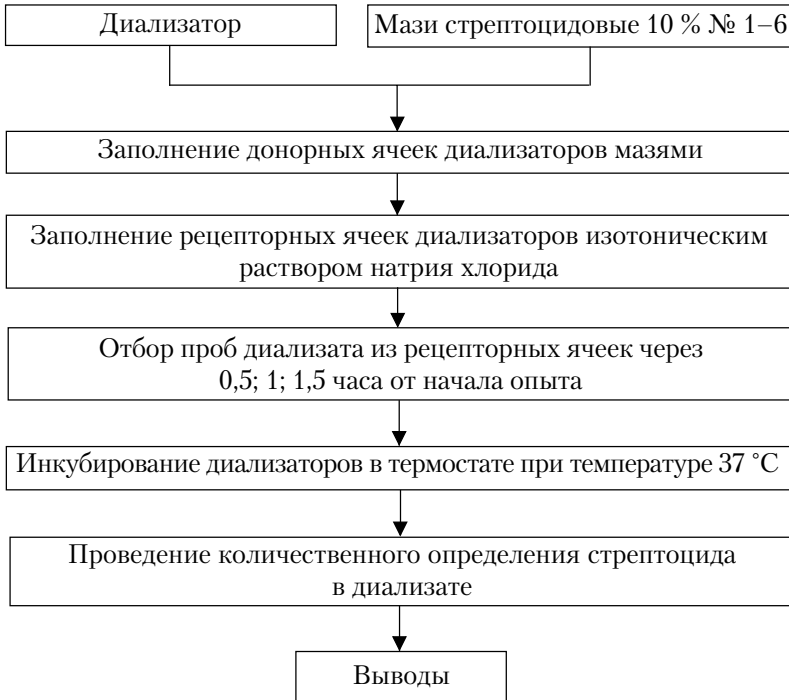
Определение степени высвобождения стрептоцида из мазей

Степень высвобождения стрептоцида из мазей, приготовленных с использованием различных основ, осуществляют методом диализа через целлофановую мембрану аналогично описанному в занятии № 1 (задание № 2), заполняя рецепторные ячейки камеры для диализа 15 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Отбор проб из рецепторных ячеек проводят через 0,5; 1; 1,5 часа от начала диализа, восполняя отобранный объем диализата изотоническим раствором натрия хлорида.

Пробы диализата анализируют на содержание стрептоцида.

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ МАЗЕВЫХ ОСНОВ НА ПРОЦЕСС
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ СТРЕПТОЦИДА МЕТОДОМ ДИАЛИЗА**



Количественное определение стрептоцида

В химическую пробирку вносят 1 мл анализируемого диализата и добавляют 9 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Оптическую плотность растворов измеряют на спектрофотометре СФ-26 в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 250 нм. В качестве раствора сравнения используют диализат, полученный при пропускании изотонического раствора через мазевые основы, не содержащие лекарственные вещества. Концентрацию стрептоцида (мг/мл) определяют с помощью калибровочного графика по найденной величине оптической плотности.

Построение калибровочного графика

0,1 г (точная навеска) стрептоцида помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляют 20 мл изотонического раствора и 1 мл насыщенного раствора натрия карбоната. После растворения вещества объем доводят изотоническим раствором до метки. В 1 мл полученного раствора А содержится 1 мг (1000 мкг) стрептоцида. 1 мл раствора А разбавляют изотоническим раствором в мерной колбе до 50 мл (раствор Б). Затем готовят рабочие стандартные растворы. По 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3 мл раствора Б помещают в пикнометры емкостью 10 мл и доводят изотоническим раствором до метки. Получают серию растворов с содержанием стрептоцида 1, 2, 3, 4, 5, 6 мкг/мл. Измеряют оптическую плотность растворов.

На основании полученных данных строят калибровочный график (рис. 2).

Полученные данные о количестве высвободившегося стрептоцида за определенные промежутки времени (через 0,5; 1; 1,5 часа) внесите в табл. № 6.

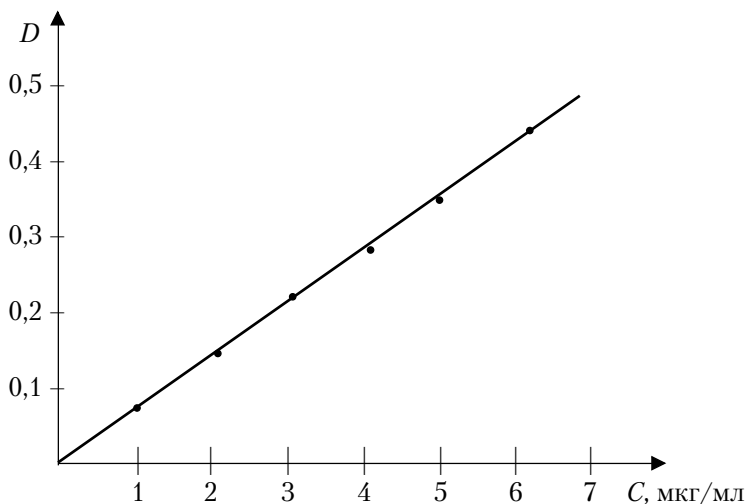


Рис. 2. Калибровочный график для количественного определения стрептоцида

**ДИФФУЗИЯ СТРЕПТОЦИДА ИЗ МАЗЕЙ,
ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВАХ**

№ п/п	Наименование мази	Диаметр окрашенной зоны, мм		
		0,5 часа	1 час	2 часа
1	10 % стрептоцидовая мазь на вазелине			
2	10 % стрептоцидовая мазь на вазелин-ланолиновой основе			
3	10 % стрептоцидовая мазь на вазелин-ланолиновой основе с диметилсульфоксидом			
4	10 % стрептоцидовая мазь на основе Кутумовой			
5	10 % стрептоцидовая мазь на геле метилцеллюлозы			
6	10 % стрептоцидовая мазь на полиэтиленоксидной основе			

На основании полученных данных постройте график, отражающий степень высвобождения лекарственного вещества из мазей в координатах: концентрация вещества (мг) по оси ординат, а по оси абсцисс — время (t , ч).

Расчет количества стрептоцида (X , мг), высвободившегося из мази за определенный промежуток времени, проводят по формуле:

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

где C_n — концентрация стрептоцида, найденная по калибровочному графику (мг/мл);

V — объем диализата в ячейке камеры (мл);

V_1 — объем диализата, отобранного для анализа (мл);

Y — количество стрептоцида, содержащееся в ранее отобранном диализате (мг):

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

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

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

Пример расчета

Мазь № 1. 10 % стрептоцидовая мазь (на вазелине).

$$0,5 \text{ часа } \frac{0,30 \cdot 15 \cdot 10}{1000 \cdot 1} = 0,045 \text{ (мг);}$$

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

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

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии природы мазевой основы на процесс высвобождения стрептоцида из мазей методом диализа, отразив значимость данного метода в технологии мазей.

Задание № 3

Установить влияние природы мазевой основы на скорость всасывания лекарственных веществ из мазей в кровь животных методом «in vivo».

Методические рекомендации к выполнению задания

Влияние вспомогательных веществ (природы мазевой основы) на процесс высвобождения и кинетику всасывания лекарственных веществ также можно установить в модельных опытах на животных. Для определения вспомогательных веществ на процесс всасывания стрептоцида могут быть использованы различные виды лекарственных форм: мази, суппозитории, таблетки и т. д. Выбор в качестве объекта исследования сульфаниламидного препара-

та в данном случае объясняется простотой его определения в крови экспериментальных животных. По принципу описанной методики можно применять также лекарственные формы, содержащие другие лекарственные препараты. Количество животных и факторов исследования может также варьировать. Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться одним животным для каждого образца лекарственного препарата.

Объектом исследования служат 10 % стрептоцидовые мази, приготовленные с использованием различных основ.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 3 (приложение 6).

Опыт проводят на двух кроликах породы шиншилла примерно одинаковой массы и возраста. Животных предварительно взвешивают и данные записывают в дневнике.

Животному на освобожденный от шерсти участок кожи размером 5×5 см в заднебоковой части спины наносят мазь из расчета 0,5 г/кг. Мазь втирают стеклянной полочкой или пластмассовым шпателем. Забор крови производят после нанесения мази через 0,5; 1; 1,5 часа.

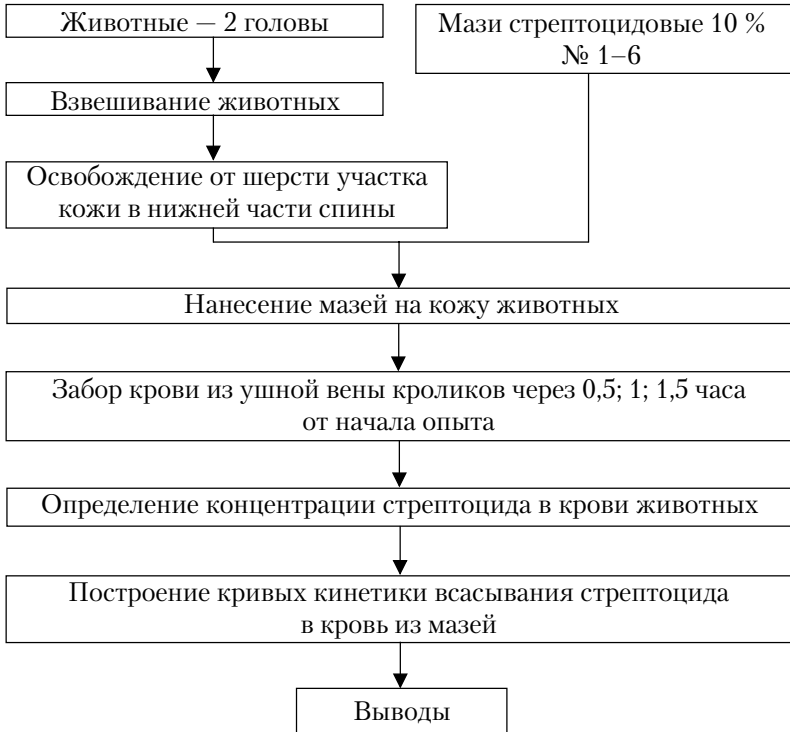
Количественное определение сульфаниламидов в крови проводят фотоколориметрическим методом В.Н. Пребстинга, В.И. Гаврилова (1939) в модификации И.М. Перцева, Д.П. Сало и В.Ф. Десенко (1975).

Метод основан на получении окрашенного соединения в результате сочетания диазотированного сульфаниламида с резорцином.

Построение калибровочного графика

0,03 г (точная навеска) стрептоцида количественно переносят в сухую мерную колбу на 200 мл, растворяют в части воды очищенной и доводят до метки. В 1 мл раствора А содержится 150 мкг стрептоцида. Из исходного раствора А готовят рабочий раствор Б. Для этого 10 мл раствора А вносят в мерную колбу на 100 мл и приливают воду

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ НА СКОРОСТЬ
ВСАСЫВАНИЯ СТРЕПТОЦИДА ИЗ МАЗЕЙ В КРОВЬ
ЖИВОТНЫХ**



очищенную до метки при постоянном перемешивании. В 1 мл такого раствора Б содержится 15 мкг стрептоцида. Для построения калибровочного графика в ряд пробирок вносят 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3 мл раствора Б и, прибавляя воду очищенную 3,5; 3; 2,5; 2; 1,5; 1 мл соответственно, доводят растворы до общего объема 4 мл. Содержимое всех пробирок перемешивают и добавляют по 1 мл 15 % раствора трихлоруксусной кислоты. Из каждой пробирки отбирают 2,5 мл раствора, переносят в чистые сухие пронумерованные пробирки, к каждой пробе прибавляют при энер-

гичном встряхивании 0,1 мл 0,5 % раствора натрия нитрита и через 10 минут 0,1 мл 40 % раствора мочевины. Все дальнейшие операции проводят аналогично описанным в определении стрептоцида в крови.

Измерив оптическую плотность растворов, строят калибровочный график (рис. 3). По оси абсцисс откладывают известные концентрации стрептоцида в растворе (мкг/мл), а по оси ординат — соответствующие им показания оптической плотности раствора.

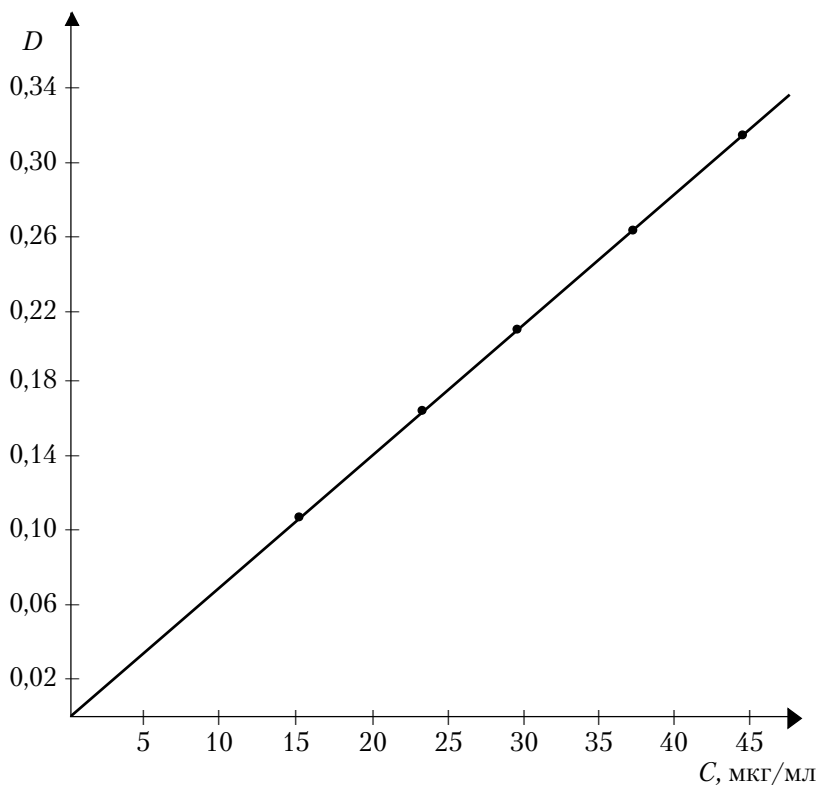


Рис. 3. Калибровочный график для количественного определения стрептоцида в крови

Определение стрептоцида в крови

В центрифужные пробирки для осаждения белков добавляют 4,8 мл 5 % раствора трихлоруксусной кислоты, микропипеткой добавляют 0,2 мл крови, взятой из ушной

вены кролика, перемешивают, ополаскивая микропипетку содержимым пробирки 2–3 раза, и оставляют на несколько минут до полного гемолиза. Пробирки центрифугируют в течение 10 минут при 6000 об/мин. В химические пробирки наливают 2,5 мл центрифугата, 0,1 мл 0,5 % раствора натрия нитрита и тщательно перемешивают. По истечении 10 мин прибавляют 0,1 мл 40 % раствора мочевины и вновь перемешивают.

Через 10 мин к пробам добавляют по 1,5 мл насыщенного раствора натрия ацетата и 0,25 мл 0,5 % раствора резорцина и оставляют на 15 минут, содержимое тщательно перемешивают стеклянной палочкой или взбалтывают. Оптическую плотность раствора измеряют с помощью прибора ФЭК-56 ПМ (синий светофильтр № 4, кюветы с толщиной слоя 10 мм). Параллельно проводят фотоколориметрирование контрольной пробы, не содержащей стрептоцида, обработанной аналогично опытными образцам.

Концентрацию стрептоцида (X , мкг/мл) в крови опытных животных определяют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V \cdot K}{V_1 \cdot a},$$

где C — концентрация вещества, определенная по калибровочному графику (м кг/мл);

V — общий объем центрифугата (мл);

V_1 — количество центрифугата, взятое для определения стрептоцида (мл);

a — количество крови, взятое на анализ (мл);

K — количество крови, на которое производится расчет (обычно на 1 или 100 мл, в нашем опыте на 1 мл).

Пример расчета

Мазь № 2. 10 % стрептоцидовая мазь (на вазелин-ланолиновой основе).

$$0,5 \text{ часа } \frac{2,5 \cdot 5 \cdot 1}{2,5 \cdot 2} = 25 \text{ (м кг/мл);}$$

$$1 \text{ час } \frac{4,7 \cdot 5 \cdot 1}{2,5 \cdot 2} = 47 \text{ (м кг/мл);}$$

$$1,5 \text{ часа } \frac{3,6 \cdot 5 \cdot 1}{2,5 \cdot 2} = 36 \text{ (м кг/мл).}$$

Полученные результаты внесите в табл. № 7.

Таблица 7

**ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
НА ВСАСЫВАНИЕ СТРЕПТОЦИДА В КРОВЬ ИЗ МАЗЕЙ**

Наименование мази	Диаметр окрашенной зоны, мм		
	0,5 часа	1 час	2 часа
10 % стрептоцидовая мазь на вазелине			
10 % стрептоцидовая мазь на вазелин-ланолиновой основе			
10 % стрептоцидовая мазь на вазелин-ланолиновой основе с диметилсульфоксидом			
10 % стрептоцидовая мазь на основе Кутумовой			
10 % стрептоцидовая мазь на геле метилцеллюлозы			
10 % стрептоцидовая мазь на полиэтиленоксидной основе			

Используя данные, приведенные в таблице № 7, постройте кривые кинетики всасывания стрептоцида в кровь в зависимости от природы используемой основы в координатах: концентрация вещества (м кг/мл) по оси абсцисс, а по оси ординат — время (t , ч).

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии природы мазевой основы на скорость всасывания стрептоцида в кровь животных. Сравните данные эксперимента, полученные методами «in vivo» и «in vitro». Сделайте вывод о корреляции этих методов.

Занятие № 3

Тема: ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ПРОЦЕСС ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Выбор лекарственной формы определяет не только товароведческие характеристики лекарственного препарата, но, в первую очередь, оказывает существенное влияние на фармакотерапию.

Вопрос о влиянии вида лекарственной формы на фармакологическое действие лекарственного препарата является одним из основных в биофармацевтических исследованиях, т. к. лекарственная форма оказывает существенное влияние на процессы всасывания лекарственных веществ, а иногда и проявление ими нежелательного побочного действия.

Назначение лекарственного средства в виде наиболее рациональной лекарственной формы позволяет обеспечивать оптимальный терапевтический эффект, регулировать скорость и длительность его наступления. Так, например, инъекционные лекарственные препараты являются, как правило, ургентными, а мази, капсулы, таблетки могут быть использованы для пролонгирования лечебного действия. Кроме того, вид лекарственной формы предполагает путь введения лекарственных веществ в организм, что во многих случаях немаловажно в связи с физическим состоянием лекарственных веществ и простой химической модификацией. Таким образом, изучение данной темы является весьма актуальным для формирования у провизора-технолога научно обоснованного представления о роли

лекарственной формы в фармакотерапии и возможности замены, в случае необходимости, одной лекарственной формы другой.

Цель занятия: Формирование знаний, умений, практических навыков по изучению влияния вида лекарственной формы на процесс высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов.

Для этого необходимо:

Знать физико-химические свойства входящих в прописи ингредиентов и уметь находить их в АНД.

Заполнять капсулы лекарственным средством.

Знать способы приготовления мазей и суппозиториев с учетом физико-химических свойств лекарственных веществ.

Владеть методами «in vitro» для определения высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм.

Пользоваться методами «in vivo» для определения концентрации лекарственных веществ в крови животных.

Вводить различные лекарственные формы животным (мази, суппозитории и др.) и делать забор крови.

Проводить количественное определение сульфаниламидных препаратов фотоколориметрическим методом.

Строить кривые зависимости концентраций лекарственных веществ в крови животных от времени.

Обобщать полученные данные и делать выводы о зависимости терапевтического эффекта от вида лекарственной формы.



Теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности

1. Методы получения таблеток. Влияние фармацевтических факторов на терапевтическую активность таблеток.

2. Желатиновые капсулы, получение и методы заполнения. Влияние фармацевтических факторов на их терапевтическую активность.

3. Понятие о растворимости лекарственных препаратов. Фармакопейный тест определения растворимости.

4. Влияние вида лекарственной формы на скорость всасывания лекарственного вещества, его концентрацию в биологических жидкостях и стабильность препаратов.

5. Понятие о фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных препаратов.

6. Виды биологической доступности лекарственных препаратов. Определение абсолютной и относительной биологической доступности лекарственных препаратов.

7. Расчет площади под фармакокинетической кривой. Константы всасывания и элиминации.

8. Отличительные особенности в реактивности различных видов животных на введение биологически активных веществ.

9. Корреляция методов «in vitro» и «in vivo» при определении высвобождения и биодоступности лекарственных веществ.

Аудиторная самостоятельная работа

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАНИЯ

Задание № 1

Установить влияние вида лекарственной формы на процесс высвобождения фенольного гидрофильного препарата прополиса методом «in vitro».

Методические рекомендации к выполнению задания

Влияние лекарственной формы на процесс высвобождения лекарственных веществ можно проследить на различных лекарственных формах: таблетках, капсулах, микстурах, мазях, свечах, растворах для инъекций и др. Для сравнения можно использовать 2 и более лекарственных формы одного и того же лекарственного вещества.

Объектом исследования служат таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы «Прополтин» по 0,05.

Приготовление таблеток:

Покрытые оболочкой таблетки «Прополтин» используют готовые. Их опытные образцы получены на ОЗ ГНЦЛС методом прямого прессования.

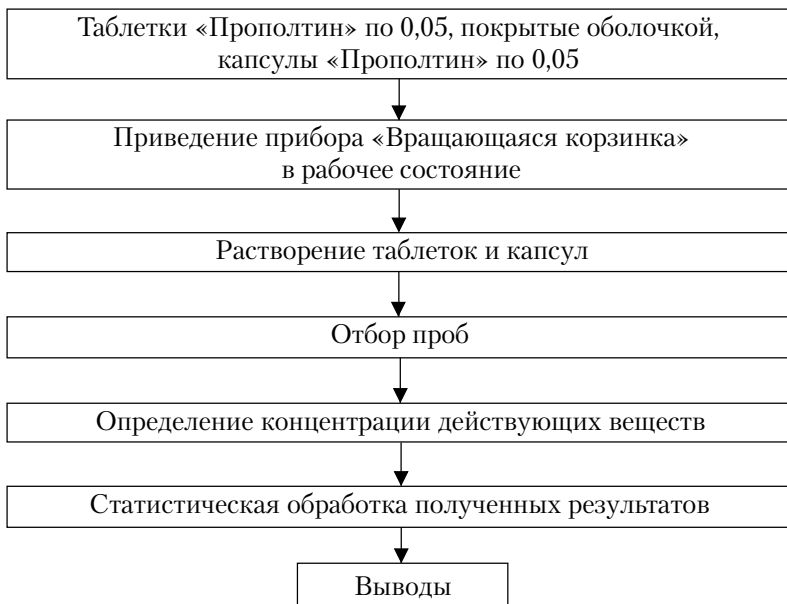
Приготовление капсул «Прополтин»

Для заполнения используют желатиновые капсулы № 4, полученные также методом прессования в заводских условиях. Капсулы заполняют ручным способом по 0,1 смеси фенольного гидрофильного препарата прополиса со вспомогательными веществами. В состав смеси входят те же вспомогательные вещества, что и в таблетках.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 1 (приложение 7).

Приложение 7

АЛГОРИТМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ РАСТВОРИМОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ «ПРОПОЛТИН»



Определение скорости растворения таблеток и капсул «Прополтин»

Для проведения эксперимента используют прибор «Вращающаяся корзинка», где средой растворения является вода очищенная (0,5 л) с температурой 37 ± 1 °С, скорость вращения корзинки равна 100 об/мин.

Испытуемую таблетку помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда равнялось 20 ± 2 мм. Сосуд закрывают крышкой и приводят корзинку во вращение, которое длится до полного растворения таблетки.

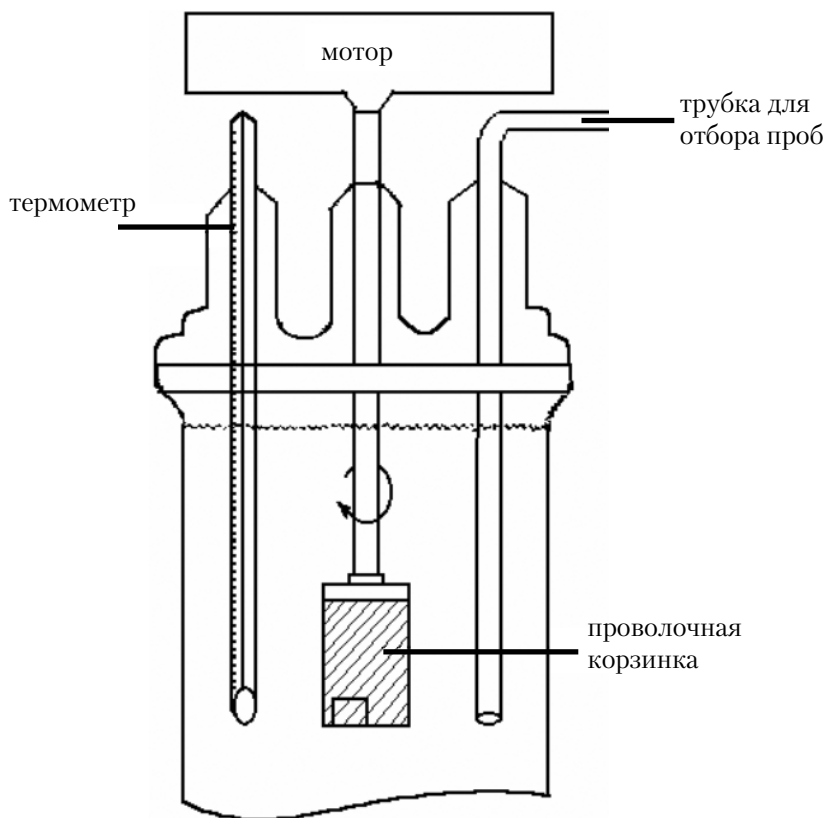


Рис. 4. Схема прибора для определения скорости растворения

Количественное определение фенольного гидрофильного препарата прополиса

Таблетки и капсулы «Прополтин» содержат 0,05 фенольного гидрофильного препарата прополиса (ФГПП). Он состоит из суммы фенолкарбоновых кислот, оксикумаринов, флавонов и следов полисахаридов. При определении суммы фенольных соединений в отобранных пробах используют методику определения ФГПП, изложенную в ВФС 42-2024-90.

5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу на 25 мл, доводят объем раствора 95 % спиртом этиловым до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного фильтра на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 95 % спирт этиловый.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) калия бихромата, используя в качестве раствора сравнения воду очищенную.

Приготовление раствора РСО калия бихромата.

Около 0,06 г (точная навеска) калия бихромата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в небольшом количестве воды, добавляют 5 мл 1 М раствора кислоты серной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Содержание фенольных соединений (X) в одной капсуле в граммах, вычисляют по формуле:

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

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 — оптическая плотность раствора РСО калия бихромата (в данном случае составила 0,58);

a_0 — масса навески стандартного образца, г;

0,1715 — коэффициент перерасчета поглощения калия бихромата на сумму фенольных соединений при $\lambda = 290$ нм;

V — объем раствора, взятый для анализа, мл;
 a — содержание действующих веществ в одной капсуле или таблетке;

500, 25 — разведения препарата, мл;

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

Проводят статистическую обработку результатов 5-ти проб.

Для расчета ошибки среднего результата измерений используют формулу:

$$\varepsilon_\alpha = S_{\bar{x}} \cdot t_\alpha,$$

где ε_α — ошибка среднего арифметического результата измерений;

$S_{\bar{x}}$ — стандартное отклонение арифметического результата измерений, которое, в свою очередь, равно

$\sqrt{\frac{\sum a^2}{n \cdot (n-1)}}$, где a — цифровое значение отклонения измерений от среднего арифметического; n — количество наблюдений;

t_α — коэффициент Стьюдента при $k = n - 1$ находят по табл. 8;

α — «доверительная вероятность», характеризующая надежность величины ошибки.

Таблица 8

**КОЭФФИЦИЕНТ НОРМИРОВАННЫХ ОТКЛОНЕНИЙ
(ПРИ МАЛОМ ЧИСЛЕ НАБЛЮДЕНИЙ) α ;**

$k = n - 1$	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

Пример расчета для таблеток «Прополтин».

Время полного растворения (мин)

$$X_1 = 30$$

$$X_2 = 30$$

$$X_3 = 31$$

$$X_4 = 31$$

$$X_5 = 30$$

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

№ опыта	α	α_2	$\Sigma\alpha^2$
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	

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

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

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

Время растворения твердых лекарственных форм и процент высвобождения действующих веществ внесите в табл. 9.

Таблица 9

**ДИНАМИКА РАСТВОРЕНИЯ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ
ОБОЛОЧКОЙ, И КАПСУЛ «ПРОПОЛТИН»**

№ п/п	Наименование препарата	Время полного растворения, мин	Время отбора проб, мин	Высвобождение действующего вещества, %
1.	Таблетки «Прополтин» (0,05 ФГПП)			
2.	Капсулы «Прополтин» (0,05 ФГПП)			

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии лекарственной формы на процесс высвобождения фенольного гидрофильного препарата прополиса.

Задание № 2

Установить влияние вида лекарственной формы на процесс всасывания стрептоцида в кровь животных методом «in vivo».

Методические рекомендации к выполнению задания

Влияние лекарственной формы на степень и характер всасывания лекарственных веществ из мазей и суппозиторий можно проследить, определяя их концентрацию в крови. Исследуемые лекарственные формы готовят на однотипных по химической природе основах и вводят кроликам в одинаковых дозах.

Объектом исследования служат стрептоцидовая мазь и суппозитории со стрептоцидом на полиэтиленоксидных основах.

Приготовление мази

Мазь готовят 10 % концентрации. В расплавленной основе, состоящей из 80 % ПЭО-400, и 20 % ПЭО-1500, растворяют стрептоцид при помешивании стеклянной палочкой, затем смесь переносят в ступку и перемешивают до охлаждения.

Приготовление суппозиторий

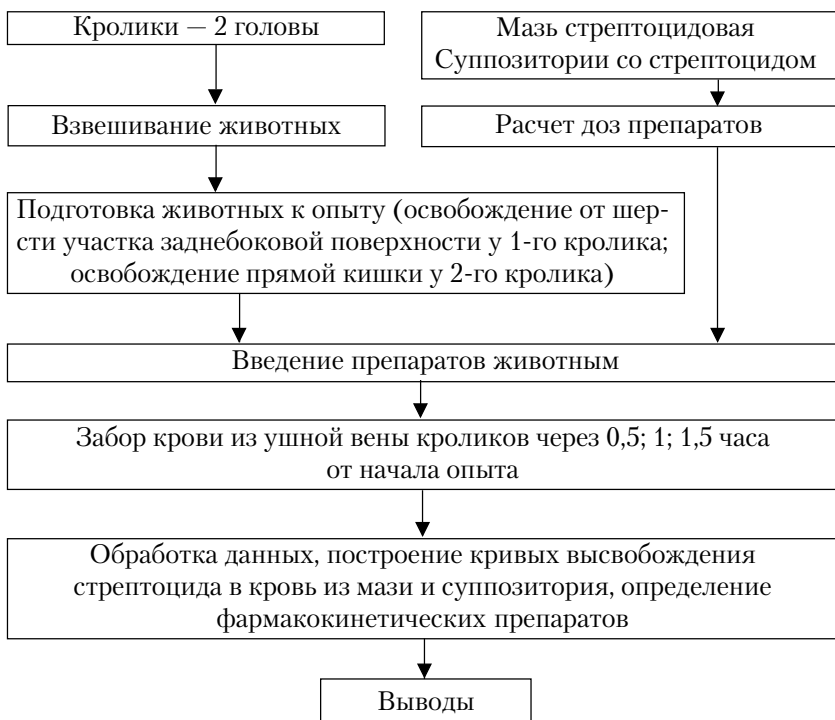
Суппозитории готовят массой 1,5 г методом выливания. Дозу стрептоцида в суппозиториях рассчитывают исходя из того, что на 1 кг массы кролика должно быть введено 0,05 вещества. Рассчитывают количество основы, коэффициент замещения стрептоцида по полиэтиленоксидной основе составляет 1,26. Стрептоцид растворяют в расплавленной основе, состоящей из 80 % ПЭО-1500 и 20 % ПЭО-400, и выливают в форму, смазанную маслом вазелиновым. Ма-

шинку помещают в холодильник. После охлаждения свечу заворачивают в косыночку и помещают в коробочку.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 2 (приложение 8).

Приложение 8

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ВСАСЫВАНИЕ
СТРЕПТОЦИДА МЕТОДОМ «IN VIVO»**



Опыт проводят на 2-х кроликах массой 2,5–3 кг.

Одному кролику вводят суппозиторий, а второму на освобожденный от шерсти участок размером 5 × 5 см заднебоковой части спины наносят мазь стеклянной палочкой или пластмассовым шпателем из расчета 0,5 г/кг.

Забор крови проводят через 0,5; 1; 1,5 часа после введения лекарственных препаратов.

Количественное определение стрептоцида в крови проводят по методике, приведенной в занятии № 2 (задание № 3). Полученные результаты внесите в табл. 10 и используйте для построения графика зависимости концентрации стрептоцида в крови кроликов (м кг/мл) от времени (ч) (рис. 5).

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии вида лекарственной формы на процесс всасывания стрептоцида в кровь.

Таблица 10

ДАННЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СТРЕПТОЦИДА ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Лекарственная форма	0,5 часа	1 час	1,5 часа
Мазь стрептоцидовая 10 %			
Суппозиторий со стрептоцидом			

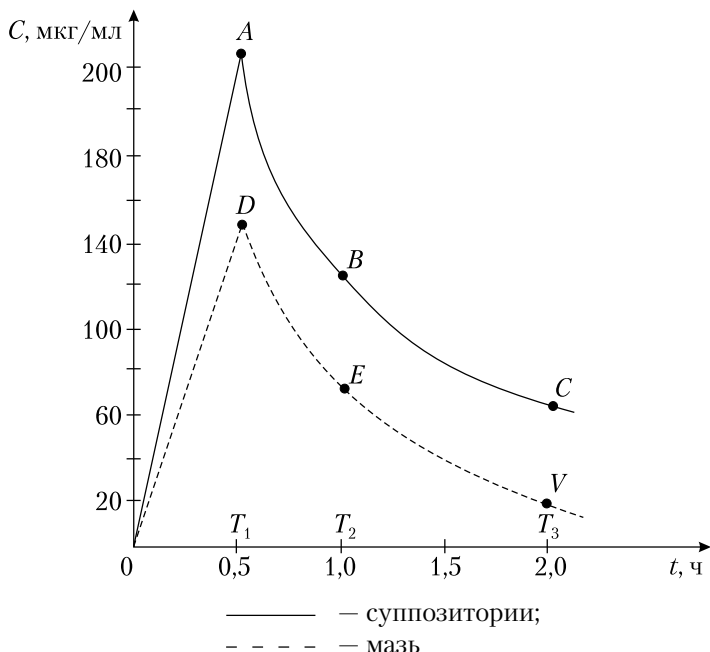


Рис. 5. Зависимость концентраций стрептоцида, всосавшегося в кровь из различных лекарственных форм, от времени

Задание № 3

Вычислить площадь под фармакокинетической кривой, константу элиминации и константу всасывания стрептоцида в кровь из мази и суппозитория.

Методические рекомендации к выполнению задания

В тех случаях, когда полный анализ фармакокинетических данных провести невозможно, степень биодоступности лекарственного вещества в крови может быть установлена по величине отношения площадей под фармакокинетическими кривыми, полученными при введении лекарственного вещества в исследуемых формах.

Определение биодоступности осуществляют линейным методом, предусматривающим аппроксимацию отдельных участков фармакокинетической кривой отрезками прямых. При этом площадь под фармакокинетической кривой (S) выражают суммой площадей треугольников и трапеций.

Константу элиминации (K_{el}) определяют графически как tg угла (угловой коэффициент), образующейся при пересечении оси абсцисс и фармакокинетической кривой концентрации стрептоцида в крови в полупологарифмических координатах.

Одним из способов определения константы всасывания является метод Доста, базирующийся на методе последовательного логарифмирования, в соответствии с которым для определения константы всасывания достаточно знать величину константы элиминации и время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови.

С помощью таблицы Доста по произведению константы элиминации и времени достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови находят значения o , а затем рассчитывают величину константы всасывания.

1. Определение площади под фармакокинетической кривой

По результатам определения концентрации стрептоцида в крови кроликов в течение 1,5 часов при нанесении мази и введении суппозитория постройте кривые зависимости концентрации стрептоцида в крови от времени (рис. 6).

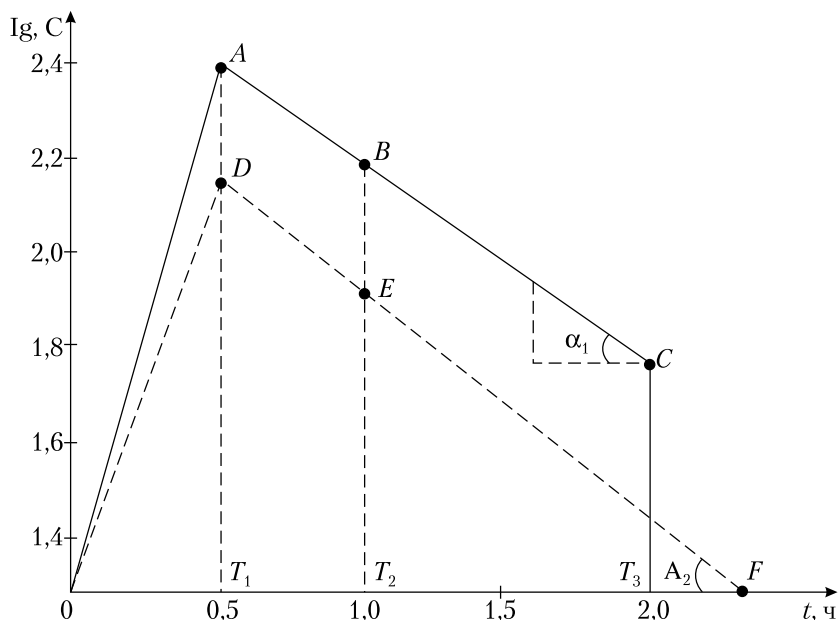


Рис. 6. Зависимость концентрации стрептоцида, всосавшегося в кровь из различных лекарственных форм, от времени в полулогарифмических координатах

Площадь под фармакокинетической кривой (S) определяют по сумме площадей ($S_1 + S_2 + S_n$), на которые ее можно разбить.

Согласно линейному методу трапеций кривую ABC можно заменить двумя прямыми AB , BC , а кривую DEF — прямыми DE и EF .

Площадь под кривой соответствующей суппозитории, т. е. под кривой $OABC$ (S) будет складываться из площадей прямоугольного треугольника OAT_1 (S) и двух AT_1T_2B (S)

и BT_2T_3C (S). Площадь прямоугольного треугольника равна полупроизведению катетов. Площадь трапеции равна полусумме оснований трапеции, умноженной на высоту.

Пример расчета для суппозитория

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

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

Для мази площадь кривой $ODEF$ определяют аналогично.

2. Определение константы элиминации

Для определения константы элиминации на отрезках прямых ABC и DEF строят прямоугольные треугольники. Константу элиминации определяют отношением длины противолежащего катета к прилежащему катету треугольника.

Для суппозитория:

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

Для мази K_{el} определяют аналогично.

3. Определение константы всасывания

Константа всасывания (K_{01}) равна произведению ξ на константу элиминации K_{el} :

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

ξ находят по значению произведения константы элиминации и времени достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови (табл. 11).

Для суппозитория:

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

$$\xi = 5,0 \text{ (по таблице Доста)}$$

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

Для мази K_{01} определяют аналогично.

Таблица 11

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТЫ ВСАСЫВАНИЯ
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

После выполнения задания сформулируйте выводы о зависимости терапевтического эффекта от вида лекарственной формы.

Занятие № 4

Тема: ВЛИЯНИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И ПРОСТОЙ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕСС ИХ ВСАСЫВАНИЯ

Лекарственная форма определяет путь введения препарата. Оба фармацевтических фактора взаимосвязаны друг с другом. Замена одного из них влечет за собой изменение другого. К переменным фармацевтическим факторам относятся, в частности, путь введения и простая химическая модификация лекарственных веществ. Биофармацевтическими исследованиями убедительно доказано, что незначительное изменение молекулы лекарственного вещества (соль, основание, кислота, эфир, комплексное соединение и др.) при полном сохранении ее части, ответственной за фармакологическое действие, может существенно повлиять на величину его терапевтического эффекта. Даже незначительное изменение структуры лекарственного препарата может повысить или уменьшить его терапевтическую активность и стабильность, устранить или наоборот привести к появлению нежелательного побочного действия, а также серьезно повлиять на его фармакокинетику. Эта замена способствует уменьшению или увеличению дозы лекарственного средства.

Провизор должен хорошо знать и понимать происходящие процессы, уметь объяснить их врачу и помочь ему в обоснованном выборе пути введения лекарственных веществ, замене препаратов аналогичными по действию.

Производить замену лекарственного препарата его аналогом без согласования с врачом недопустимо. Этим объясняется необходимость изучения данной темы.

Цель занятия: Формирование знаний, умений, практических навыков по изучению влияния пути введения и простой химической модификации лекарственных веществ на процесс всасывания.

Для этого необходимо:

1. Готовить истинные растворы и суспензии, учитывая свойства входящих лекарственных веществ.

2. Знать путь введения лекарственных форм, их особенности.

3. Работать с лабораторными животными и проводить над ними наблюдения.

4. Уметь пользоваться методами «in vivo» для определения влияния пути введения и простой химической модификации лекарственных веществ на процесс их всасывания.

5. Обобщать полученные данные и делать выводы о влиянии пути введения и простой химической модификации лекарственных веществ на биологическую доступность.

6. Знать химические свойства и химическую структуру лекарственных веществ, уметь находить их в АНД и справочной литературе.



Теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности

1. Понятие простой химической модификации лекарственных веществ и ее влияние на биологическую доступность и стабильность лекарственных препаратов.

2. Пути введения лекарственных препаратов в организм и их влияние на терапевтическую активность.

3. Основные биологические факторы, влияющие на всасывание лекарственных веществ.

4. Влияние физиологического состояния больного на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов.

5. Переменные биохимические факторы. Метаболизм лекарственных средств.

6. Влияние экзогенных факторов на фармакотерапию.

7. Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей.

8. Современные методы анализа лекарственных веществ в биологических жидкостях.

Кроме того, промышленностью выпускается порошок и таблетки барбитал-натрия, что дает возможность проследить влияние лекарственной формы на терапевтическую активность препарата.

Аудиторная самостоятельная работа

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАНИЯ

Задание № 1

Установить влияние простой химической, лекарственной формулы, модификации и пути введения на фармакологическое действие барбитала и барбитал-натрия.

Методические рекомендации к выполнению задания

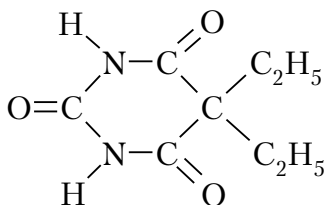
Влияние пути введения и простой химической модификации на терапевтическую активность лекарственных препаратов можно проследить на 2-х препаратах барбитала: барбитал и барбитал-натрий. Оба препарата оказывают снотворное действие и являются производными барбитуровой кислоты.

Выбор барбитала в качестве объекта исследования обусловлен простотой контроля терапевтического действия препарата. Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться одним животным на каждый путь введения.

Объектом исследования служит: 1 % суспензия барбитала, 1 % раствор барбитал-натрия, таблетки барбитал-натрия.

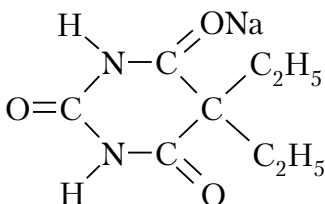
Барбитал
Barbitalum

5,5-Диэтилбарбитуровая кислота



Барбитал-натрия
Barbitalum-natrium

5,5-Диэтилбарбитурат-натрий



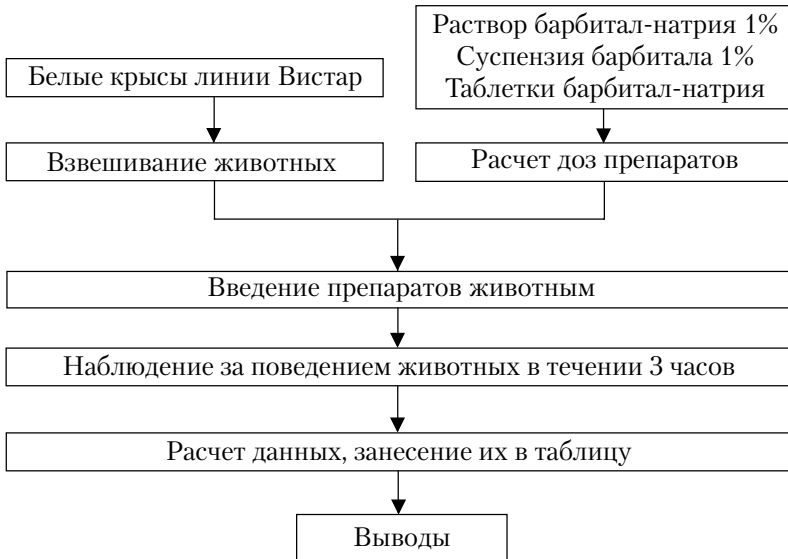
Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 1 (приложение 9).

Технология. В асептических условиях на ВР-1 отвешивают 1,0 барбитала, растирают в ступке с 10 каплями воды для инъекций (по правилу Дерягина), затем добавляют оставшуюся воду, переносят во флакон, оформляют.

Раствор барбитал-натрия готовят в мерной колбе вначале отвешивают сухое вещество, а затем растворяют в части воды для инъекций и доводят до метки, фильтруют во флакон, первые порции возвращают на фильтр, далее поступают аналогично. Приготовленные лекарственные средства не стерилизуют. Согласно данным литературы их готовят в асептических условиях.

Приготовление 1 % взвеси таблеток барбитал-натрия. Таблетки измельчают в ступке. Точную навеску таблеток в пересчете на содержание действующего вещества отвешивают на ВР-1 и помещают в ступку, добавляют сначала небольшое количество воды очищенной, а затем оставшуюся воду.

**АЛГОРИТМ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ,
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ПРОСТОЙ ХИМИЧЕСКОЙ
МОДИФИКАЦИИ БАРБИТАЛА И БАРБИТАЛА-НАТРИЯ
НА СКОРОСТЬ НАСТУПЛЕНИЯ И ГЛУБИНУ СНА У КРЫС**



**Определение снотворного действия
барбитала и барбитал-натрия**

Снотворное действие полученных препаратов изучают на крысах. В опытах используют белых крыс линии Вистар массой 200–220 г. Животных взвешивают и рассчитывают дозу препаратов.

Препараты вводят из расчета 10 мг/100 г массы животного, в пересчете на объем — 1 мл на 100 г.

Одной крысе вводят «per os» 1 % суспензию барбитала внутримышечно (в мышцу спины). Другому животному вводят аналогичную дозу 1 % раствора барбитал-натрия внутривентрально. Третьей крысе – растертую с водой таблетку барбитал-натрия — «per os». Четвертую крысу используют в качестве контроля.

Подопытных животных помещают под стеклянные колпаки, обеспечивая свободный доступ воздуха. В течение трех часов наблюдают за поведением крыс, фиксируя время наступления миорелаксации задних конечностей, дремотного состояния, сна (боковое положение), начало движений, полной активности.

Длительность сна определяют по разнице между временем начала движений и наступлением сна.

Полученные данные внесите в табл. 12.

Таблица 12

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ГЛУБИНА СНОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ
БАРБИТАЛА И БАРБИТАЛ-НАТРИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Наименование препарата	Масса животного, г	Доза, мг/100 г	Путь введения	Время наступления эффекта, мин			
				Миорелаксация задних конечностей	Дремота без движений	Продолжительность сна	Полная активность
Суспензия барбитала 1 %							
Раствор барбитал-натрия 1 %							
Таблетки барбитал-натрия							

После выполнения задания сформулируйте выводы о скорости наступления и глубине снотворного действия барбитала и барбитал-натрия при различных путях введения, а также влияние простой химической модификации и лекарственной формы.

 **Задание № 2**

Установить влияние простой химической модификации и лекарственной формы фуросемида на скорость наступления и величину диуреза при внутрибрюшинном введении у крыс.

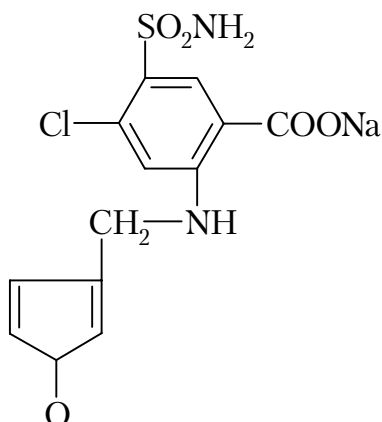
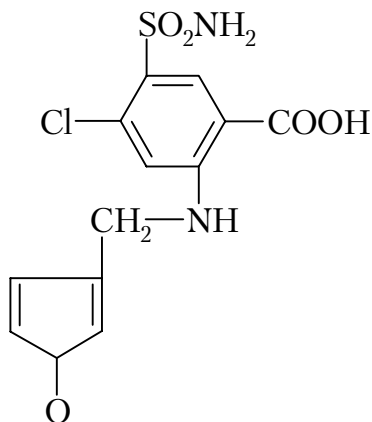
Методические рекомендации к выполнению задания

Фуросемид (4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантропиловая кислота) выпускается в виде таблеток для орального применения и ампулированного раствора для парентерального введения (лазикс).

Состав:

Таблеток		Ампулированного раствора	
Фуросемида	0,04	Фуросемида	0,02
Молочного сахара	0,02	1н р-ра натра едкого	0,064
Пшеничного крахмала	0,036	Натрия хлорида	0,015
Талька	0,003	Воды	
Стеарата магния	0,001	(насыщенной CO ₂) до	2 мл
1 таблетка	0,100	1 ампула	2 мл

В таблетках фуросемид содержится в кислотной форме (1), а в ампулах в виде натриевой соли (2).



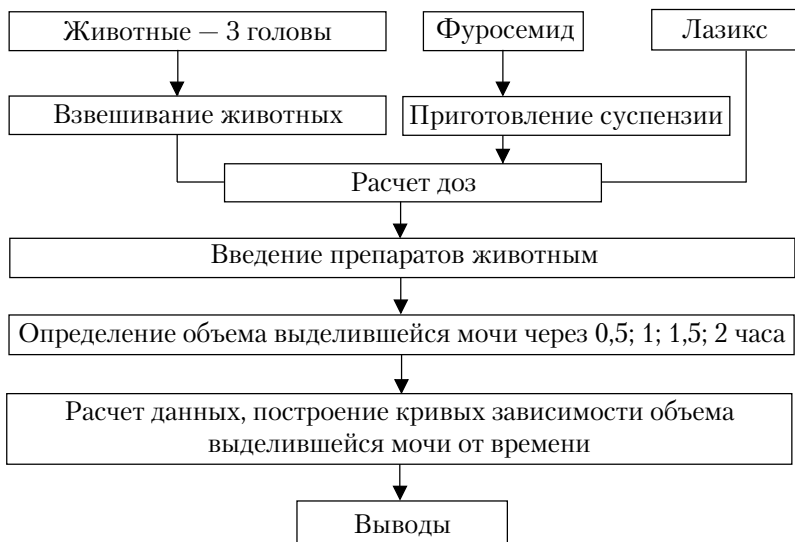
Натриевая соль фуросемида легко растворима в воде, кислотная форма нерастворима, поэтому их вводят животным в виде водного раствора и суспензии соответственно.

Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться одним животным на каждое определение.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 2 (приложение 10).

Приложение 10

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
ВЛИЯНИЯ ПРОСТОЙ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ И
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФУРОСЕМИДА НА СКОРОСТЬ
НАСТУПЛЕНИЯ И ВЕЛИЧИНУ ДИУРЕЗА ПРИ
ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС**



Опыт проводят на трех белых крысах примерно одинаковой массы и возраста. Животных предварительно взвешивают и вводят «per os» при помощи канюли по 1 мл воды очищенной на 100 г массы.

Отвешивают 0,05 г порошка измельченных таблеток фуросемида (содержание фуросемида 0,02 г) и постепенно диспергируют в ступке с 2 мл воды очищенной. Полученную суспензию вводят внутривентриально первой крысе. Второму животному вводят внутривентриально 2 мл лазикса, что соответствует 0,02 г натриевой соли фуросемида.

Контрольному животному вводят внутривентриально 2 мл воды очищенной.

Крыс помещают в пластмассовые воронки и накрывают сверху металлическими сетками. Под воронки подставляют мерные цилиндры емкостью 25 мл. Отмечают начало диуреза и объем выделившейся мочи через каждые 30 мин в течение 2-х часов. После окончания эксперимента животным вводят «рег ос» при помощи канюли 1–2 мл воды.

Данные внесите в таблицу 13. На основании полученных результатов постройте график зависимости объема выделившейся мочи от времени в координатах: по оси ординат — объем мочи, выделившейся за каждые 0,5 часа в течение опыта (V , мл).

Таблица 13

**СКОРОСТЬ НАСТУПЛЕНИЯ И ВЕЛИЧИНА
ДИУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НАТРИЕВОЙ И
КИСЛОТНОЙ ФОРМ ФУРОСЕМИДА ПРИ
ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС**

№ п/п	Масса животного, г	Доза фуросемида, г	Химическая формула фуросемида	Время введения	Время начала диуреза, ч, мин	Время от момента введения препарата, мин	Общий объем выделившейся мочи (v), мл						
							Объем мочи, выделившейся за последние 0,5 ч (Δv), мл						
							через 0,5 часа	через 1 час	через 1,5 часа	через 2 часа			

После выполнения задания сформулируйте выводы о влиянии химической модификации фуросемида на скорость и величину диуретического действия при внутрибрюшинном введении.

Занятие № 5

Тема: ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СКОРОСТЬ РАСТВОРЕНИЯ ТАБЛЕТОК И СТАБИЛЬНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Эффективность лекарственного средства зависит не только от природы и дозы лекарственного вещества, но и от технологических стадий его производства и оборудования. Существенное значение имеет и человеческий фактор. Технологический процесс обуславливает выбор вспомогательных веществ, которые придают лекарственному препарату определенные свойства. Он также связан с лекарственной формой. Поэтому необходимо рассматривать их во взаимосвязи друг с другом.

В качестве объекта исследования по изучению влияния технологического процесса на фармакотерапию были выбраны таблетки, которые в настоящее время являются наиболее часто употребляемой лекарственной формой (40 % всех ГЛС). Их эффективность напрямую зависит от технологии. Сложный многостадийный процесс изготовления таблеток, сопровождаемый различными технологическими операциями, способен изменить скорость и полноту высвобождения действующих веществ. Для получения таблеток используются различные вспомогательные вещества. Они придают таблетуемой массе определенные свойства, обеспечивают точность ее дозирования, необходимую

прочность и распадаемость. Определение растворимости таблеток является начальным этапом изучения биологической доступности. Таблетки, как правило, являются устойчивой при хранении лекарственной формой, чего нельзя сказать о жидких лекарственных препаратах, в частности, о растворах для инъекций, приготовление которых часто требует стабилизации.

Последние были выбраны в качестве объекта исследования стабильности лекарственных препаратов.

При нарушении их технологии, условий и сроков хранения возможны изменения лекарственных веществ, что, в свою очередь, влечет за собой снижение терапевтической активности и проявление, в ряде случаев, отрицательного побочного действия.

Терапевтическая неэквивалентность характерна как для лекарственных препаратов, выпускаемых разными фирмами, так и серий одних и тех же фирм. Наличие терапевтической неэквивалентности не укладывается в привычные представления и находится в противоречии с тем, что количества действующих веществ в идентичных лекарственных формах, изготавливаемых различными производителями при соответствии их требованиям технической научной документации, оказывают различный терапевтический эффект. Контроль биоэквивалентности является одной из основных проблем фармации из-за поступления в страну огромного количества генериков (фармацевтических аналогов).

Цель занятия: Изучить влияние технологических факторов на скорость растворения таблеток и стабильность инъекционных растворов, а также терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов.

Для этого необходимо:

Знать физико-химические свойства лекарственных препаратов и уметь находить их в АНД и справочной литературе.

Знать методы приготовления таблеток и лекарственных форм для инъекций.

Использовать общие принципы подбора стабилизаторов.

Проводить количественное определение исследуемых препаратов.

Уметь пользоваться методом «in vitro» с целью изучения роли стабилизатора в растворе новокаина для инъекций и терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов.

Пользоваться методом «искусственного старения» инъекционных растворов.

Уметь пользоваться методами «in vivo» для изучения роли стабилизатора в растворе новокаина для инъекций и терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов.

Обобщать полученные данные и делать выводы о влиянии фармацевтических факторов на растворение и терапевтическую эквивалентность таблеток анальгина, стрептоцида, кислоты ацетилсалициловой, а также стабильность раствора новокаина для инъекций.



Теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности

1. Влияние технологического фактора на фармакотерапию.

2. Понятие стабильности лекарственных препаратов. Роль стабилизаторов в технологии лекарственных препаратов.

3. Влияние условий хранения лекарственных препаратов на их стабильность.

4. Методы определения стабильности инъекционных растворов.

5. Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов и причины ее возникновения.

6. Бренды и генерики. Замена лекарственных препаратов их аналогами.

Аудиторная самостоятельная работа

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАНИЯ

Задание № 1

Установить влияние технологических факторов на скорость растворения таблеток «Прополин» и высвобождение ФГПП (фенольного гидрофобного препарата прополиса) методом «in vitro».

Методические рекомендации к выполнению задания

При разработке твердых лекарственных форм обязательным является тест растворимости.

Для оценки скорости растворения таблеток используют прибор «Вращающаяся корзинка». Наряду с растворением таблеток, которое определяют визуально, также изучают и высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы.

Объектами исследования служат таблетки «Прополин», полученные методом прямого прессования и влажной грануляции.

В состав таблеток входят:

Фенольного гидрофобного препарата прополиса 0,010;

Глюкозы 0,015;

Лактозы 0,040;

Сахарной пудры 0,006;

Крахмала 0,038;

Кальция стеарата 0,001;

Всего – 0,110.

Приготовление таблеток методом прямого прессования (*технология № 1*)

Полученную таблеточную массу прессуют в таблетки-ядра средней массы 0,11 г, диаметром 7 мм на ротационном прессе «Келлиан».

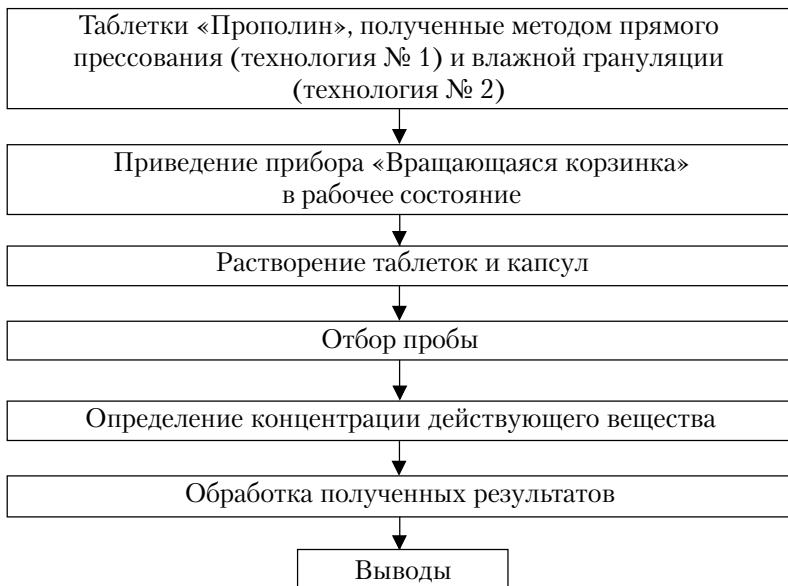
Технология таблеток «Прополин» методом грануляции (технология № 2)

Просеивание компонентов выполняют вручную через шелковое сито № 32 ГОСТ 4403-67. Крахмал предварительно сушат до остаточной влажности 2,5–3 %. Смешивание ингредиентов проводят вручную в специальной емкости на протяжении 20 мин до однородной массы. Увлажняют 5 % раствором крахмального клейстера в количестве 10 % от веса таблеточной массы. Влажный гранулят сушат до остаточной влажности 2,5 % при температуре 40 ± 1 °С. Сухую грануляцию проводят путем протирания через сито с диаметром отверстий 2 мм. Опудривают кальция стеаратом и таблетуют пуансоном диаметром 7 мм.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 1 (приложение 11).

Приложение 11

АЛГОРИТМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ РАСТВОРИМОСТИ ТАБЛЕТОК «ПРОПОЛИН»



Полученные данные внесите в таблицу 14.

Таблица 14

**ДИНАМИКА РАСТВОРЕНИЯ ТАБЛЕТОК «ПРОПОЛИН»
И ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЕ**

№ п/п	Наименование препарата	Время полного растворения, мин	Оптическая плотность раствора (D)	Высвобождение ФГПП, %
1	Таблетки «Прополин» по технологии № 1			
2	Капсулы «Прополин» по технологии № 2			
3	Стандартный раствор			

Сформулируйте выводы о влиянии методов получения таблеток «Прополин» на скорость их растворения и степень высвобождения ФГПП.

 **Задание № 2**

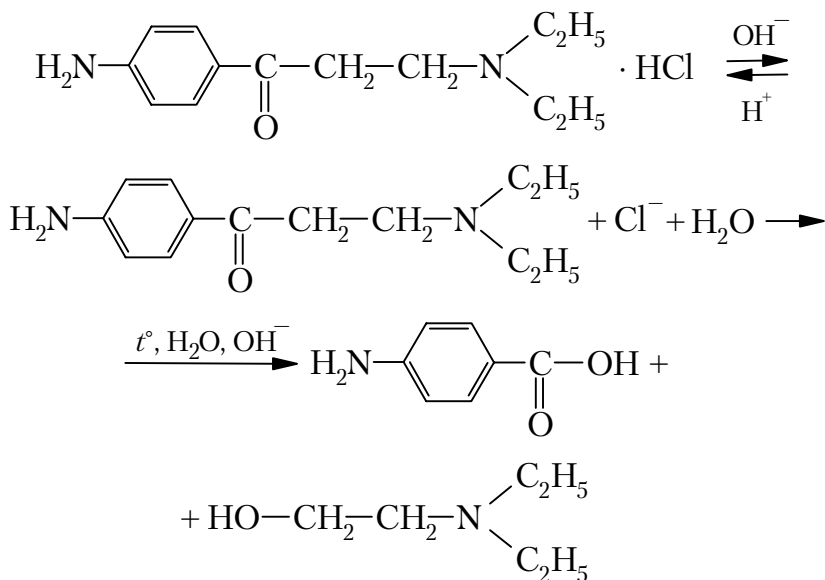
Изучить влияние кислоты хлороводородной на стабильность раствора новокаина для инъекций методом «in vivo».

**Методические рекомендации
к выполнению задания**

Растворы новокаина наиболее устойчивы при рН 3,8–4,5. В щелочной среде легко разлагаются с выделением новокаина-основания, в результате гидролиза которого образуются фармакологически неактивные и токсичные продукты (*n*-аминобензойная кислота, анилин и др.).

Для стабилизации растворов новокаина используют 0,1 н раствор кислоты хлороводородной.

Роль 0,1 н раствора кислоты хлороводородной в качестве стабилизатора растворов новокаина изучают методом «in vivo» в опытах на морских свинках, так как это наиболее чувствительный вид лабораторных животных.



Объектом исследования служат 0,5 % растворы новокаина для инъекций: раствор № 1, приготовленный в соответствии с требованиями аналитической нормативной документации, раствор № 2, приготовленный без стабилизатора. В качестве препарата сравнения используют 0,5 % раствор новокаина заводского производства.

Технология 0,5 % растворов новокаина для инъекций

Раствор № 1. В асептических условиях в стерильную мерную колбу емкостью 100 мл помещают 0,5 г новокаина, растворяют в части воды для инъекций, добавляют 0,4 мл 0,1 н раствора кислоты хлороводородной и доводят до метки водой для инъекций. рН раствора составляет 3,8–4,5, значение которого определяют с помощью универсального иономера ЭВ-74.

Раствор фильтруют, дозируют во флаконы по 50 мл, закрывают резиновыми пробками под обкатку, контролируют качество растворов согласно ТНД, затем стерилизуют при температуре 100 °С в течение 30 мин.

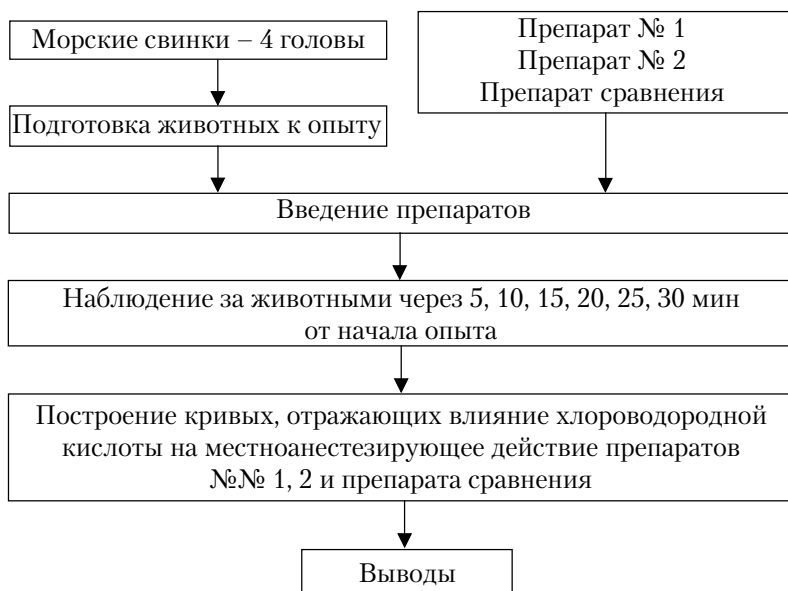
Раствор №2 готовят аналогично раствору № 1 без добавления 0,1 н раствора кислоты хлороводородной.

Растворы №№ 1, 2 после их приготовления подвергают искусственному старению при температуре 100 °С в течение 95 часов.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 2 (приложение 12).

Приложение 12

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ
КИСЛОТЫ ХЛОРОВОДОРОДНОЙ В 0,5 % РАСТВОРЕ
НОВОКАИНА МЕТОДОМ «IN VIVO»**



**Определение местноанестезирующего действия
0,5 % растворов новокаина**

Опыт проводят на четырех морских свинках, которым в начале эксперимента освобождают от шерсти участок кожи (2,5 × 2,5 см) в заднебоковой поверхности спины. Двум животным внутрикожно вводят по 0,25 мл исследуемых растворов №№ 1, 2, третьему животному — препарат сравнения, четвертому — такой же объем воды для инъекций.

Наличие анестезии у животных выявляют шестью уколами иглой в область введения каждые 5 мин в течение получаса.

Положительным ответом считают сокращение кожи вокруг инъекции, которое сопровождается двигательной реакцией и писком животного. Стопроцентную анестезию отмечают в том случае, если ни на один из шести уколов ответной реакции животного не наблюдается.

Результаты опыта внесите в таблицу 15 и на их основании постройте кривые зависимости местноанестезирующего действия от времени для каждого препарата (эффект в % — по оси ординат, время в мин — по оси абсцисс).

Таблица 15

**МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
0,5 % РАСТВОРОВ НОВОКАИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ**

№ п/п	Наименование препарата	Маркировка животного	Количество отрицательных реакций (<i>n</i>)												
			Эффект (%)												
			5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин							
			<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>							
			%	%	%	%	%	%							

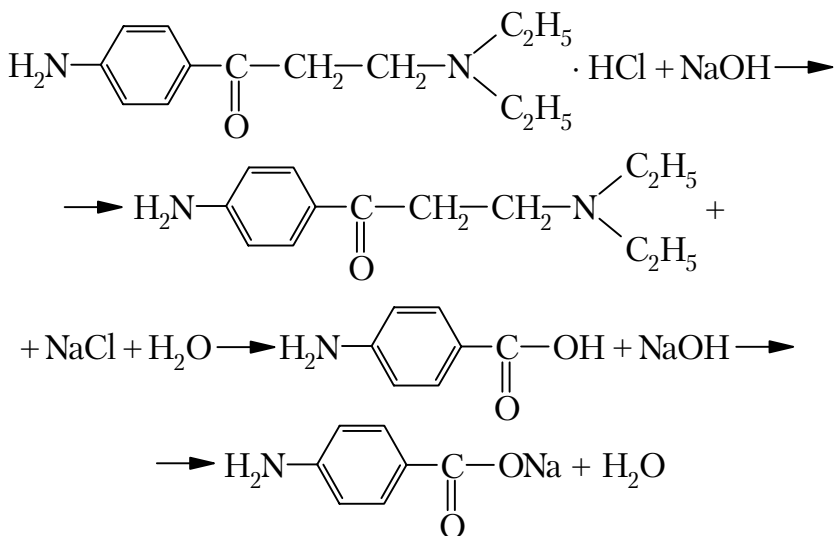
На основании полученных данных сформулируйте выводы о влиянии кислоты хлороводородной на стабильность растворов новокаина для инъекций и проявление местноанестезирующего действия.

 **Задание № 3**

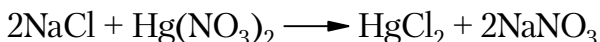
Изучить влияние кислоты хлороводородной на стабильность раствора новокаина для инъекций методом количественного экспресс-анализа.

**Методические рекомендации
к выполнению задания**

Количественное определение растворов новокаина проводят методом экспресс-анализа, в основе которого лежит реакция нейтрализации.



Образовавшийся в результате реакции нейтрализации натрия хлорид определяют меркуриметрически:



Объекты исследования см. занятие № 5 (задание № 2).

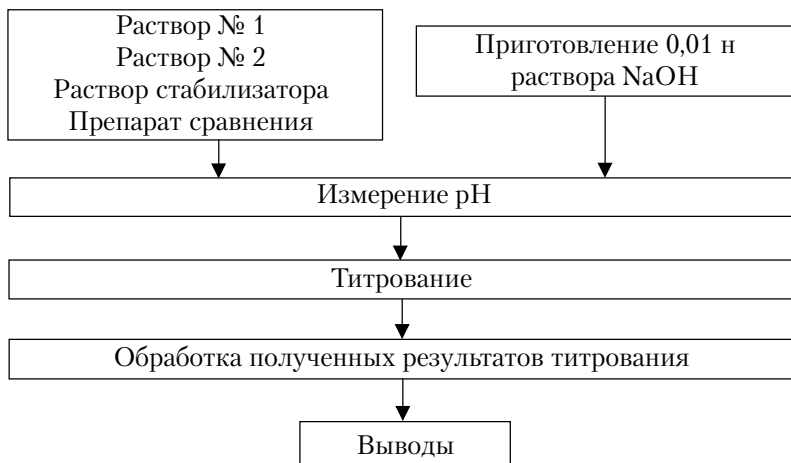
Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 3 (приложение 13).

Количественное определение хлористоводородной соли новокаина проводят методом титрования. Вначале с помощью иономера ЭВ-74 определяют рН всех анализируемых препаратов. Для этого необходимо не менее 30 мл исследуемых растворов.

В конические колбы емкостью 30 мл отмеривают по 5 мл растворов и титруют свежеприготовленным 0,01 н раствором натра едкого в присутствии 1 капли индикатора метиленового красного до изменения окраски от розовой до желтой. После чего прибавляют 1 каплю дифенилкарбазона и титруют 0,1 н раствором ртути нитрата до синефиолетового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. В мерную колбу на 100 мл вносят 0,4 мл 0,1 н раствора кислоты хлороводородной и доводят водой для инъекций до метки.

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ
КИСЛОТЫ ХЛОРОВОДОРОДНОЙ В 0,5 % РАСТВОРЕ
НОВОКАИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ МЕТОДОМ
ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА**



Содержание новокаина (X , %) рассчитывают по формуле:

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

где V_n — количество 0,1 н раствора ртути нитрата, пошедшего на титрование анализируемого препарата (мл);

V_c — количество 0,01 н раствора натрия едкого, пошедшего на титрование анализируемого препарата (мл);

V_k — количество 0,01 н раствора натрия едкого, пошедшего на титрование контрольной пробы (мл);

T — титр 0,1 н раствора ртути нитрата;

1 мл 0,1 н раствора ртути нитрата соответствует 0,02728 г новокаина гидрохлорида;

$КП$ — поправочный коэффициент.

Полученные данные внесите в таблицу 16.

**СОДЕРЖАНИЕ НОВОКАИНА
В АНАЛИЗИРУЕМЫХ РАСТВОРАХ**

№ п/п	Наименование препарата	pH	Содержание новокаина (%)

На основании полученных данных сформулируйте выводы о влиянии кислоты хлороводородной на стабильность раствора новокаина для инъекций.

 **Задание № 4**

Установить терапевтическую эквивалентность таблеток, выпускаемых различными производителями, методом «in vitro».

**Методические рекомендации
к выполнению задания**

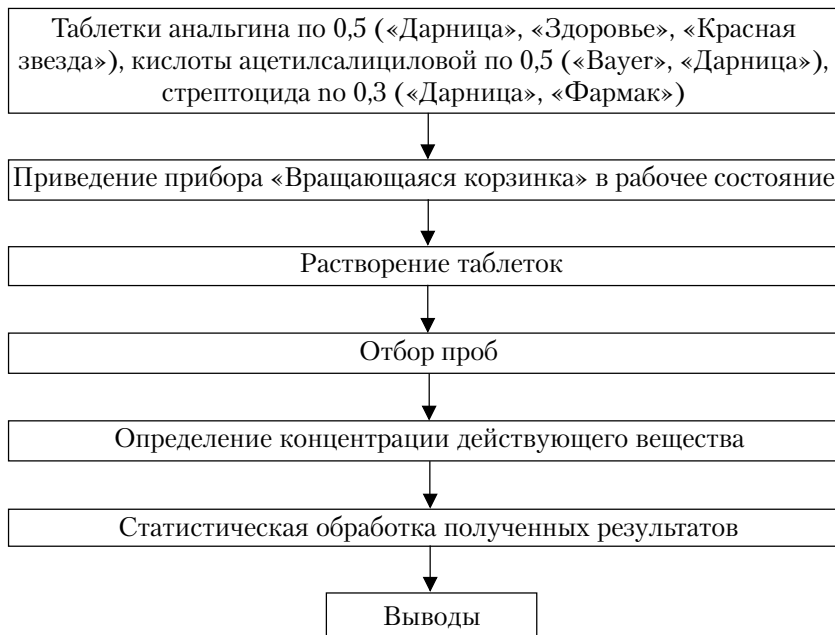
Выявить влияние некоторых фармацевтических факторов на терапевтическую эквивалентность лекарственных препаратов можно, используя самые распространенные лекарства, такие как таблетки анальгина, стрептоцида, кислоты ацетилсалициловой, выпускаемых различными производителями.

Объектом исследования служат таблетки анальгина по 0,5, выпускаемые фирмой «Дарница», «Здоровье», «Красная звезда», таблетки кислоты ацетилсалициловой фирм «Вауер», «Дарница» по 0,5, стрептоцид по 0,3 — «Дарница» и «Фармак». В опытах можно использовать таблетки, выпускаемые и другими фирмами.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 4 (приложение 14).

Методика экспериментальной работы изложена в занятии № 3 (задание № 1).

**АЛГОРИТМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ
РАСТВОРИМОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ ТАБЛЕТОК**



**Изучение растворения и высвобождения
действующего вещества из таблеток анальгина,
выпускаемых различными производителями**

Количественное определение анальгина

Растворы, полученные при определении теста «растворения», фильтруют, отмеривают 2,5 мл фильтрата, помещают в мерную колбу на 25 мл, доводят до объема спиртом этиловым 95 %, переносят в коническую колбу емкостью 100 мл и титруют 0,1 н раствором иода до появления желтой окраски йода, не исчезающей в течение 30 секунд.

Содержание анальгина (X , %) рассчитывают по формуле:

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

где V — количество 0,1 н раствора иода, израсходованного на титрование анализируемого препарата (мл);

T — титр 0,1 н раствора иода, 1 мл 0,1 н раствора иода соответствует 0,01667 аналгина;

$KП$ — поправочный коэффициент.

Время растворения твердых лекарственных форм и процент высвобождения действующих веществ внесите в табл. 17.

Пример расчета

1. Время полного растворения, в мин:

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

Расчет ошибки опыта:

№ опыта	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	

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

$$\varepsilon_{\alpha} = S_{\bar{X}} \cdot t_{\alpha}$$

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

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

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

2. Высвобождение аналгина после полного растворения, в %

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

Расчет ошибки опыта:

№ опыта	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	

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

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

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

Количественное определение кислоты ацетилсалициловой

5 мл фильтрата взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта этилового 95 % в течение 10 мин. Жидкость охлаждают при температуре 8–10°С и титруют с тем же индикатором 0,1 н раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Содержание кислоты ацетилсалициловой рассчитывают по формуле, описанной выше. Титр 0,1 н раствора натрия гидроксида 0,01802 г.

Количественное определение стрептоцида

В мерную колбу на 100 мл вносят 10 мл анализируемого фильтрата и 2,5 мл 10 % раствора кислоты хлороводородной. Колбу помещают на 10 мин в ванну со льдом, затем прибавляют 5 мл 0,5 % свежеприготовленного раствора натрия нитрата. Через 5 мин добавляют 1 г мочевины и взбалтывают. Спустя 15 мин прибавляют 1 мл 0,5 % свежеприготовленного раствора тимола в 10 % растворе натрия гидроксида и 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Через 10 мин доводят водой до метки. Содержание стрептоцида определяют на фотоэлектроколориметре КФМ-Ц-2

с синим светофильтром (максимум пропускания 400 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве контроля используют смесь всех реактивов, обработанную аналогично.

Фотоэлектроколориметр КФМ-Ц-2 предварительно калибруют по стандартному раствору.

Приготовление стандартного раствора

В мерную колбу на 1000 мл вносят 0,05 г (точная навеска) стрептоцида, растворяют в 10 мл спирта и доводят водой до метки. В 1 мл раствора содержится 0,05 мг стрептоцида.

В мерную колбу на 100 мл вносят 6 мл приготовленного раствора стрептоцида, прибавляют 4 мл воды очищенной и далее поступают, как указано в методике количественного определения стрептоцида.

Приготовленный стандартный раствор используют для калибровки фотоэлектроколориметра КФМ-Ц-2, устанавливая масштаб таким образом, чтобы показания прибора численно совпадали с концентрацией вещества в пределах ± 2 единицы счета ($0,3 \pm 0,02$).

Расчет количества стрептоцида (X , мг), высвободившегося из таблеток за определенный промежуток времени, проводят по формуле:

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

где C_n — содержание стрептоцида в 2 мл диализата, найденное по показаниям прибора (мг);

V — объем диализата, отобранного для анализа (мл);

V_1 — объем диализата в ячейке камеры (мл);

Y_n — количество стрептоцида, содержащееся в ранее отобранном диализате (мг) $Y_1 = 0$; $Y_2 = C_1$; $Y_3 = C_1 + C_2$.

Полученные данные внесите в табл. 17.

После выполнения задания сформулируйте выводы о наличии терапевтической неэквивалентности у лекарственных препаратов, выпускаемых различными производителями.

**ДИНАМИКА РАСТВОРЕНИЯ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГИНА,
КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ, СТРЕПТОЦИДА
И ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ**

№ п/п	Наименование препарата	Время полного растворения, с	Время отбора проб, с	Высвобождение действующего вещества, %
1.	Таблетки анальгина по 0,5 фирмы «Дарница»			
2.	Таблетки анальгина по 0,5 фирмы «Здоровье»			
3.	Таблетки аспирина по 0,5 фирмы «Красная звезда»			
4.	Таблетки аспирина по 0,5 фирмы «Вауер»			
5.	Таблетки кислоты ацетилсалициловой по 0,5 фирмы «Дарница»			
6.	Таблетки стрептоцида 0,3 ОАО «Фармак»			
7.	Таблетки стрептоцида 0,3 фирмы «Дарница»			

 **Задание № 5**

Установить жаропонижающий эффект таблеток кислоты ацетилсалициловой, выпускаемых различными производителями методом «in vitro».

**Методические рекомендации
к выполнению задания**

Наличие терапевтической неэквивалентности у лекарственных препаратов можно установить методом «in vitro» на лабораторных животных. В качестве объектов исследования можно использовать аналоги жаропонижающих ле-

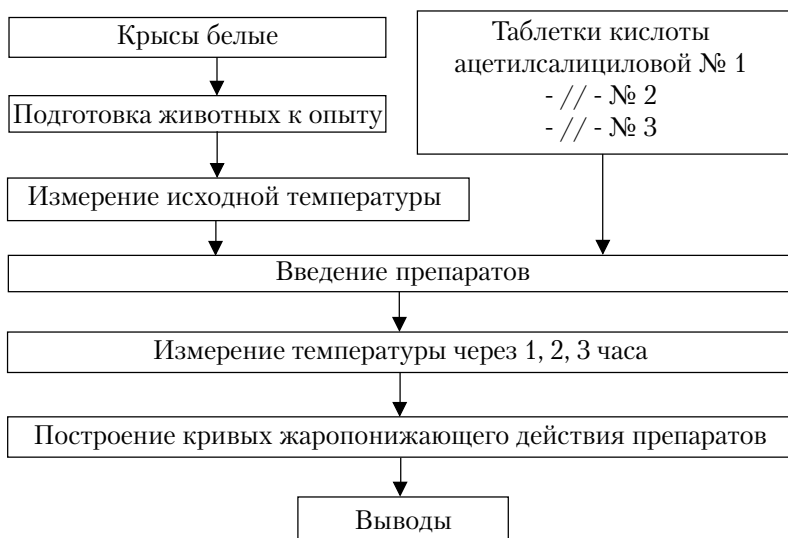
карственных препаратов, выпускаемых различными производителями.

Объектом исследования служат таблетки кислоты ацетилсалициловой, выпускаемые различными заводами.

Перед выполнением задания ознакомьтесь с алгоритмом экспериментальной работы к заданию № 5 (приложение 15).

Приложение 15

АЛГОРИТМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЖАРОПониЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ



Определение жаропонижающего действия кислоты ацетилсалициловой

Жаропонижающие свойства препаратов оценивают по их способности оказывать гипотермический эффект. Лихорадку вызывают внутривенным введением 50 мпд пирогенала на 100 г массы животного. На фоне максимального повышения температуры (через 2 часа) вводят «per os» исследуемые препараты в дозе 98 мг/кг (ЕД₅₀ препарата) в виде суспензии с водой очищенной (2 мл на животное).

Температуру измеряют в прямой кишке каждый час на протяжении 3-х часов с помощью термометра ТПЭМ-1. Полученные результаты внесите в таблицу 18.

Таблица 18

**ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ КИСЛОТЫ
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ НА МОДЕЛИ ПИРОГЕННОЙ
ЛИХОРАДКИ У КРЫС**

Название препарата	Доза, мг/кг	Путь введения	Температура тела крыс, °С			
			Исх.	1 час	2 часа	3 часа
	98	per os				
	98	per os				

На основании полученных данных постройте кривые зависимости жаропонижающего действия препарата (°С) от времени (t , час).

После выполнения задания сформулируйте выводы о терапевтической эквивалентности таблеток кислоты ацетилсалициловой и ее зависимости от переменных фармацевтических факторов.

Занятие № 6 (СЕМИНАР)

Тема: РОЛЬ БИОФАРМАЦИИ В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ СУЩЕСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цель занятия: Углубить и закрепить знания по биофармацевтической оценке качества лекарственных препаратов.

Для этого необходимо:

Работать с АНД, научной и справочной литературой с целью изучения влияния биофармации на развитие теории и практики производства лекарственных препаратов.

Знать физико-химические свойства ингредиентов.

Уметь выбирать рациональный способ и технологические приемы приготовления различных лекарственных форм, контролировать их качество и стабильность.

Знать переменные экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на терапевтическую эффективность лекарственных форм.

Использовать методы «in vitro» и «in vivo» в биофармацевтической оценке качества лекарственных препаратов.

Владеть методикой определения биодоступности лекарственных препаратов.


Различать терапевтическую неэквивалентность лекарственных препаратов.

Анализировать и обобщать материал к практическим занятиям № 1–5, формулировать выводы.

Отвечать на теоретические вопросы семинарского занятия.

Анализировать ситуационные задачи.

Решать тестовые задания.

 **Теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности**

1. Биофармация как научное направление и ее значение при разработке состава и технологии лекарственных форм.

2. История развития биофармации.

3. Основные понятия и термины биофармации.

4. Основные задачи биофармации на современном этапе и их роль для практического здравоохранения.

5. Понятие о фармацевтических факторах, влияющих на терапевтическую эффективность лекарственных средств, их классификация.

6. Физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ в лекарственных формах и его влияние на скорость высвобождения и всасывания препаратов.

7. Влияние агрегатного состояния лекарственных средств на фармакологическое действие.

8. Влияние степени дисперсности лекарственных веществ на терапевтическое действие лекарственных препаратов.

9. Влияние кристаллической структуры и полиморфизма лекарственных веществ на фармакологическую активность лекарственных препаратов.

10. Влияние природы растворителя, растворимости, степени вязкости и рН среды на всасывание лекарственных средств.

11. Степень чистоты лекарственного препарата и ее влияние на фармакотерапию.

12. Зависимость терапевтической активности лекарственных средств от вида и качества упаковки.

13. Понятие простой химической модификации лекарственных веществ и ее влияние на биологическую доступность и стабильность лекарственных препаратов.

14. Классификация вспомогательных веществ и их роль при приготовлении лекарственных форм. Влияние природы вспомогательных веществ на скорость всасывания лекарственных средств и их терапевтическую эффективность.

15. Влияние вида лекарственной формы на скорость всасывания лекарственного вещества, его концентрацию в биологических жидкостях и стабильность препаратов.

16. Пути введения лекарственных препаратов в организм и их влияние на терапевтическую активность.

17. Влияние технологического фактора на фармакотерапию.

18. Понятие стабильности лекарственных препаратов. Роль стабилизаторов в технологии лекарственных препаратов.

19. Влияние условий хранения лекарственных препаратов на их стабильность.

20. Понятие о фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных препаратов.

21. Основные биологические факторы, влияющие на всасывание лекарственных веществ.

22. Влияние физиологического состояния больного на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов.

23. Переменные биохимические факторы. Метаболизм и элиминация лекарственных средств.

24. Влияние факторов окружающей среды на фармакотерапию.

25. Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей.

26. Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов и причины ее возникновения.

27. Бренды и генерики. Замена лекарственных препаратов их аналогами.

28. Виды биологической доступности лекарственных препаратов. Определение абсолютной и относительной биологической доступности лекарственных препаратов.

29. Методы «in vivo», которые проводятся на живых организмах лабораторных животных, здоровых людях-добровольцах и на изолированных органах при одноразовом и многократном введении.

30. Отличительные особенности в реактивности различных видов животных на введение биологически активных веществ.

31. Методы «in vitro», применяемые в биофармации (прямой диффузии через мембрану, «агаровых пластинок», хроматографический, тест растворимости и др.).

32. Современные методы определения концентрации лекарственных веществ в биологических жидкостях (кровь, моча, и другие выделения организма).

33. Графический метод расчета площади фармакокинетической кривой и относительной степени всасывания в зависимости от фармацевтических факторов. Определение константы всасывания и элиминации.

34. Микробиологические и акантозный тесты.

35. Радиоизотопный метод.

36. Корреляция методов «in vitro» и «in vivo» при определении биодоступности лекарственных веществ.

Ситуационные задания

Задание № 1

Для приготовления пасты Лассара фармацевт измельчил в ступке кислоту салициловую, цинка оксид и крахмал, добавил вазелин и тщательно перемешал. Укажите ошибки фармацевта и рациональный вариант технологии.

Задание № 2

Фармацевт при приготовлении суппозиторий методом выкатывания расплавил масло какао, ввел лекарственные

вещества, а затем охладил суппозиторную массу до требуемой консистенции и выкатал свечи. Укажите ошибки фармацевта в технологии суппозитория и отметьте фармацевтические факторы, которые влияют на активность суппозитория в данном случае.

Задание № 3

Перечислите препараты группы инсулина, которые нельзя вводить при диабетической коме. Обоснуйте свой ответ.

Задание № 4

Фармацевт приготовил 10 % стрептоцидовую мазь на вазелине, смешав стрептоцид без предварительного измельчения с мазовой основой. Укажите ошибку фармацевта и ее влияние на скорость высвобождения стрептоцида.

Задание № 5

Врач прописал больному мазь серную 33 % для лечения чесотки, фармацевт приготовил мазь на вазелине. Укажите ошибку фармацевта.

Задание № 6

Больной находится в бессознательном состоянии. Врач назначил антибиотики. Укажите рациональную лекарственную форму для их применения.

Задание № 7

К педиатру обратилась мать с ребенком в возрасте 1 года. Укажите лекарственные формы, которые удобно вводить детям данного возраста.

Задание № 8

Расположите лекарственные формы в зависимости от скорости высвобождения из них лекарственных веществ: порошки, микстуры, суппозитории, инъекционные растворы, суспензии.

Задание № 9

Расположите в порядке замедления скорости наступления терапевтического эффекта следующие пути введения: ректальный, внутриартериальный, внутривенный, ингаляционный, оральный.

Задание № 10

Выберите из ниже перечисленных препаратов хорошо растворимые в воде: норсульфазол, норсульфазол-натрий, этазол, этазол-натрий, сульфапиридазин, сульфапиридазин-натрий, стрептоцид, стрептоцид растворимый, ампициллин, ампициллина натриевая соль, эритромицин, эритромицина фосфат, леворин, леворина натриевая соль, барбитал, барбитал-натрий. Укажите необходимость выпуска этих препаратов.

Задание № 11

Больной длительное время применял 5-НОК. При очередном обращении его в аптеку провизор-технолог без согласования с врачом заменил его на нитроксилин, в результате чего наступило ухудшение состояния больного. Оцените правильность действий провизора-технолога.

Задание № 12

После стерилизации раствор глюкозы изменил окраску от прозрачного к желтому. Объясните причину.

Тесты успешности обучения

Тест № 1

Фармацевт измельчил ингредиенты в присыпке. Укажите оптимальную степень измельчения лекарственных веществ:

- А. Грубая
- Б. Среднеизмельченная
- В. Измельченная
- Г. Наймельчайшая

Тест № 2

Аптека закупает левомецетин ангро. Укажите количество его полиморфных модификаций:

- А. 1
- Б. 32
- В. 20
- Г. 4
- Д. 2

Тест № 3

Укажите группу факторов, к которым относится физическое состояние лекарственных препаратов:

- А. Постоянные
- Б. Фармацевтические
- В. Физиологические
- Г. Патологические
- Д. Экзогенные

Тест № 4

Выявите влияние вспомогательных веществ на всасываемость лекарственных средств:

- А. Не влияют
- Б. Оказывают существенное влияние

Тест № 5

Фармацевт приготовил фармакопейную мазь с калия йодидом. Укажите основу, необходимую для ее приготовления:

- А. Эмульсионная основа
- Б. Вазелин
- В. Ланолин
- Г. Масло персиковое
- Д. Парафин

Тест № 6

Укажите влияние полиэтиленоксидной основы на всасываемость стрептоцида из мазей:

- А. Оказывает поверхностное действие на кожу
- Б. Способствует глубокому проникновению через кожные покровы
- В. Существенно не влияет на всасываемость

Тест № 7

Выберите группу переменных факторов, к которым относится лекарственная форма:

- А. Биохимические
- Б. Физиологические
- В. Фармацевтические

Тест № 8

Укажите лекарственную форму, которую вводят в качестве препарата сравнения при определении абсолютной биологической доступности:

- А. Мазь
- Б. Микстура
- В. Порошки для внутреннего применения
- Г. Таблетки для внутреннего применения
- Д. Раствор для инъекций для внутреннего введения

Тест № 9

Укажите влияние технологического фактора на терапевтическую активность лекарственных препаратов:

- А. Оказывает существенное влияние
- Б. Не оказывает влияния

Тест № 10

Выберите лекарственный препарат для инъекций, при приготовлении которого необходимо применять стабилизатор:

- А. Раствор кислоты глутаминовой 1 %
- Б. Раствор натрия хлорида 0,9 %
- В. Раствор кальция хлорида 0,25 %
- Г. Раствор глюкозы 10 %
- Д. Раствор Рингера–Локка

Тест № 11

Укажите название аналогов лекарственных препаратов, выпускаемых по лицензии:

- А. Бренды
- Б. Генерики

Тест № 12

Укажите основную причину терапевтической неэквивалентности лекарственных средств:

- А. Влияние постоянных факторов
- Б. Влияние переменных факторов
- В. Влияние психологического состояния больного

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ажгихин И.С.* Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. — М.: Медицина, 1977. — 384 с.
2. *Багирова В.Л., Киселева Г.С., Тенцова А.И.* Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека. — 1997. — № 1. — С. 39–40.
3. *Богатырева Р.В.* Лекарственные препараты Украины 1999–2000: В 3 т. — Харьков: Прапор: Изд-во УкрФА, 1999.
4. *Биофармация: Учеб.-метод. пособие / А.И. Тенцова, Л.М. Козлова.* — М.: Изд-во I ММИ, 1978. — 48 с.
5. *Вплив допоміжних речовин на вивільнення фенольного гідрофільного препарату прополісу з твердих лікарських форм / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Л.І. Вишневська та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 5. — С. 72.*
6. *ВФС 42-2024-90.* Фенольный гидрофильный препарат прополиса.
7. *Георгиевский Г.В., Гризодуб А.И., Пиотровская А.Г.* О применении тестов «Распадаемость» и «Растворение» для контроля качества дозированных лекарственных форм // Фармаком. — 1994. — № 5/6. — С. 28–40.
8. *Державна Фармакопея України / Держ. під-во «Науково-експертний фармакопейний центр».* — Х., 2001. — 556 с.
9. *Государственная фармакопея СССР: Вып. 1.* — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.; Вып. 2, 1989. — 400 с.
10. *Данькевич О.С.* Розробка складу, технології та дослідження капсульованої лікарської форми з препаратом прополісу // Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1999. — 18 с.
11. *Досягнення сучасної фармації — в медичну практику: Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю Укр. фармац. акад.* — Х.: Вид-во УкрФА, 1996. — 512 с.
12. *Кирсанова Т.Г.* Анализ состояния фармацевтического рынка России // Фарматека. — 1998. — № 1. — С. 6–9.

13. *Киселева Г.С.* Биофармацевтическая оценка качества лекарств // Фармац. вестн. — 1998. — № 8. — С. 21.
14. *Киселева Г.С.* Биоэквивалентность и качество лекарственных средств // Теорія і практика створення лікарських препаратів: Матеріали міжнар. конф., присвяченої 75-річчю з дня народження ректора ХФІ (1970–1980 рр.), д-ра фармац. наук, проф. Д.П. Сала. — Х.: Основа, 1998.
15. *Компедіум 2000/2001* — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2000. — 1456 с.
16. *Машковский А.П.* Рекомендации ВОЗ в области определения эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов // Фарматека. — 1998. — № 3. — С. 3–7.
17. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп., стер. — М.: ООО «Новая Волна», 2000. — Т. 1.
18. *Методические* указания к лабораторным занятиям по биофармации для студентов 5 курса / Сост.: А.И. Тихонов и др. — Харьков: ХГФИ, 1987. — 96 с.
19. *Монцевичюте-Эрингене Е.В.* Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1964. — № 4. — С. 71–78.
20. *Надлежащая* производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: Морион, 1999. — 896 с.
21. *Промислова* технологія ліків. У 2 т. / В.І. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова та ін.; За ред. В.І. Чуешова. — Х.: Основа: Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 2. — 704 с.
22. «*Растворение*» // Ведомости Фармакоп. комитета. — 1998. — № 2. — С. 7–9.
23. *Справочник* Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: Оувее — АстраФармСервис, 2000. — 1408 с.
24. *Тенцова А.И., Ажгихин И.С.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств: (Введение в биофармацию). — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
25. *Теория* и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, В.П. Черных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: Основа, 1998. — 384 с.

26. *Теорія і практика створення лікарських препаратів*: Матеріали міжнар. конф., присвяченої 75-річчю з дня народження ректора ХФІ (1970–1980 рр.), д-ра фармац. наук, проф. Д.П. Сала. — Х.: Основа, 1998. — 448 с.

27. *Технология и стандартизация лекарств*: Сб. науч. тр.: В 2 т. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева — Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. — Т. 2. — 784 с.

28. *Технология лекарственных форм*: — В 2 т. / Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. — М.: Медицина, 1991. — Т. 1. — 495 с.

29. *Технология лекарственных форм*: В 2 т. / Р.Д. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. — М.: Медицина, 1991. — 544 с. — Т. 2.

30. *Тихонов О.І., Ярних Т.Г.* Аптечна технологія ліків / Під ред. О.І. Тихонова. — Х.: РВП «Оригінал», 1995. — 600 с.

31. *Тихонов А.И., Ярных Т.Г.* Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / Под ред. А.И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФАУ: Золотые страницы, 2002. — 704 с.

32. *Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Гудзенко О.П.* Навчальний посібник з аптечної технології ліків / Під ред. О.І. Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 336 с.

33. *Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків*: Підруч. для слухачів ін-тів, ф-тів підвищення кваліфікації фахівців фармації: У 2 т. / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Зупанця. — Х.: Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 1. — 464 с.; Т. 2. — 448 с.

34. *Яковенко Л.І.* Розробка складу та технології таблеток з фенольним гідрофільним препаратом прополісу: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1996. — 114 с.

35. *FIP guidelines for dissolution Testing of solid oral Pro-ducts // Pharmacopeial Forum.* — 1995. — Vol. 21. — № 5. — S. 1371–1379.

36. *Guidelines good clinical practice for treats on pharmaceutical products // Who Technical Report Series 850.* World Health Organezation. — Geneva, 1995.

37. *International Harmonization and Consensus Dif Meeting on Bioavailability Testing Requirements and Standards // Drug Inf. I.* — 1991. — Vol. 25. — S. 471–482.

38. *Investigation of Bioavailability and Bioequivalence Commission of the European Communities III 54/89.* — N., 1991.

39. *Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf / Rudolf Voigt.* Unter Mitarb. von Manfred Bornschein. — 8., durchges. Aufl. — Berlin: Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1995. — 794 s.

40. *Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O.* Technology problem of complex propolis processing / *Sci. Pharm.* — 2001. — Vol. 69 (3). — S. 266–267.

41. *Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Dankevitch O.S.* Biopharmaceutical investigations of propolis substances / *Sci. Pharm.* — 2001. — Vol. 69 (3). — S. 264–265.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Занятие № 1. Влияние физического состояния лекарственных средств на скорость их высвобождения из лекарственных форм	6
Занятие № 2. Влияние природы вспомогательных веществ на процесс высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм	21
Занятие № 3. Влияние лекарственной формы на процесс высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов	38
Занятие № 4. Влияние пути введения и простой химической модификации лекарственных веществ на процесс их всасывания	53
Занятие № 5. Влияние технологических факторов на скорость растворения таблеток и стабильность инъекционных растворов. Терапевтическая неэквивалентность лекарственных препаратов	62
Занятие № 6 (семинар). Роль биофармации в разработке новых и совершенствовании существующих лекарственных препаратов	81
Список литературы	90

Практикум з біофармації призначений для аудиторної роботи студентів, включає практичні завдання, теоретичні питання та алгоритм дії по кожній з тем, а також підсумкове семінарське заняття з узагальнюючими теоретичними питаннями, тестами, ситуаційними завданнями.

Рекомендовано для студентів фармацевтичних вузів і факультетів.

Навчальне видання

ТИХОНОВ Олександр Іванович
БОГУЦЬКА Олена Євгенівна
ЯРНИХ Тетяна Григорівна
КОТЕНКО Олександр Михайлович

ПРАКТИКУМ З БІОФАРМАЦІЇ

Навчальний посібник для студентів
вищих навчальних закладів

За редакцією академіка Академії наук технологічної
кібернетики України О.І. Тихонова

Російською мовою

Коректор *Ю.В. Кунделєва*
Комп'ютерна верстка *О.Б. Ісаєвої*
Оформлення обкладинки *С.М. Нурахметова*

Підписано до друку 27.08.2003. Формат 60×90 ¹/₁₆. Папір офсетний.
Гарнітура Petersburg. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 4,5.
Обл.-вид.арк. 4,57. Тираж 3000 прим. Зам. 11.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.
Україна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки».
Україна, 61145, м. Харків, вул. Космічна, 26.
Тел./факс (057) 701-0-701.
Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.