

№ ОРД-ФАРМ.ТЕХ-19

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ФГБОУ ВО СОГМА  
МИНЗДРАВА РОССИИ)**

Кафедра Фармации

Бидарова Ф.Н., Караева А.М.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ  
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ  
ПО БИОФАРМАЦИИ  
(ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ ВТОРОГО ГОДА ОБУЧЕНИЯ  
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 33.08.01  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ)**

основной профессиональной образовательной  
программы высшего образования -  
программы ординатуры по специальности 33.08.01  
Фармацевтическая технология, утвержденной 30.03.2022 г.

**Владикавказ – 2022 г.**

## **Предисловие**

Учебно-методическое пособие для ординаторов по «Биофармации» составлено в соответствии с программой по дисциплине.

Учебно-методическое пособие составлено согласно той структуры исследований, которая используется в практике доклинического изучения при создании новых лекарственных препаратов и включает в себя биофармацевтический скрининг, связанный с влиянием фармацевтических факторов на высвобождение лекарственных веществ из различных лекарственных форм.

Структурное построение каждой темы дано в едином плане: дидактические цели и мотивация занятий; учебные вопросы; краткое изложение теории относительно данной темы; описание методики проведения эксперимента; таблицы, графики; ситуационные задачи и эталоны их решения; литература.

Учебно-методическое пособие предусматривает проведение практического занятия в системе учебно-исследовательской работы ординаторов. Ординаторы самостоятельно проводят эксперимент согласно методических указаний, проводят статистическую обработку полученных данных и делают вывод. Результаты проведенной работы представляют в виде протокола.

Цель учебно-методического пособия – проведение эксперимента и привитие навыков исследовательской работы ординаторов.

## Занятие №1

**Тема: Влияние фармацевтических факторов (природы растворителя и концентрации ВМС) на динамику высвобождения лекарственного вещества из глазных капель**

### Дидактические цели и мотивация занятия

Экспериментально установить влияние природы вспомогательных веществ на высвобождение лекарственного вещества из глазных капель. Расширить знания и закрепить навыки биофармацевтического анализа лекарственных средств. Установить влияние концентрации высокомолекулярных соединений на фармацевтическую доступность лекарственных веществ в глазных каплях.

### Содержание занятия

*Учебные вопросы:*

1. Биофармация – одно из основных теоретических направлений технологии лекарственных форм. Роль отечественных ученых в становлении биофармацевтических представлений. История препаратов.
2. Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов.
3. Определение фармацевтических факторов и их влияние на высвобождение действующих веществ из различных лекарственных форм.
  - 3.1. Факторы, влияющие на растворимость лекарственных веществ в воде. Примеры.
  - 3.2. Влияние степени дисперсности лекарственных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных средств. Примеры.
  - 3.3. Понятие о полиморфизме вещества. Причины возникновения. Значение фактора.
  - 3.4. Понятие «простая химическая модификация лекарственных веществ». Примеры влияния на высвобождение лекарственных веществ из лекарственных форм.
  - 3.5. Роль вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм. Влияние их на высвобождение. Примеры.
  - 3.6. Влияние вида лекарственной формы на терапевтическую эффективность препаратов. Примеры.
  - 3.7. Значение технологических процессов при изготовлении лекарственных форм и их влияние на фармацевтическую доступность.

Биофармация наряду с тестом фармацевтической доступности предлагает устанавливать специфический критерий для оценки влияния фармацевтических факторов на всасываемость лекарственного средства - биологическую доступность - степень, в которой лекарственное вещество всасывается из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит.

Исследования биологической доступности проводятся в виде сравнительных экспериментов “in vivo”, в которых лекарство сравнивается со стандартной (наиболее доступной) лекарственной формой этого же активного вещества.

Различают абсолютную и относительную биологическую доступность. В качестве стандартной лекарственной формы, при определении «абсолютной» биологической доступности применяется раствор для внутривенного введения. Внутривенная инъекция дает наиболее четкие результаты, так как доза поступает в большой круг кровообращения и биологическая доступность препарата в этом случае является наиболее полной - практически стопроцентной.

Однако, более распространено и, возможно, более целесообразно определение относительной биологической доступности. При этом стандартной лекарственной формой, как правило, служит раствор для внутреннего употребления и лишь в случаях, когда вещество нерастворимо или неустойчиво в водном растворе может использоваться другая лекарственная форма для приема внутрь, которая хорошо охарактеризована и хорошо всасывается, например, суспензия микронизированного вещества или микронизованный препарат, заключенный в желатиновую капсулу.

Существует несколько путей повышения растворимости труднорастворимых веществ:

- с использованием индивидуальных и смешанных соразтворителей;
- гидротропное растворение;
- комплексообразование;
- солюбилизация с помощью ПАВ.

**1. К соразтворителям**, которые используются для повышения растворимости лекарственных веществ относятся: бензил-бензоат, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этилцеллосольв и др. Соразтворение заключается в том, что смесь двух растворителей может растворить большее количество вещества, чем каждый в отдельности.

**2. Явление гидротропии** изучено сравнительно мало. Гидротропный эффект заключается в том, что водонерастворимое вещество становится растворимым в присутствии (третьего) компонента в концентрации его порядка десятков процентов. Обычно это органические

вещества с небольшой молекулярной массой, имеющие в своем составе полярные радикалы, обеспечивающие хорошую растворимость его в воде. В качестве гидротропных соразтворителей используются: натрия салицилат, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, новокаин, антипирин, мочевины и др.

**3. Повысить растворимость труднорастворимых веществ можно при помощи **комплексообразования**.** Например, получение водных растворов йода основано на образовании легко растворимых комплексных соединений йода с йодидами щелочных металлов. Гидрофильное комплексообразование используется часто для повышения растворимости антибиотиков. Например, для получения водных растворов полиеновых антибиотиков (нистатин, леворин, трихомицин, микогептин и др.) используется поливинилпирролидон, с которым последние образуют комплексные соединения, в которых водонерастворимое вещество и солюбилизатор связаны координационной связью. Полученные продукты хорошо растворяются в воде.

**4. Наиболее часто и широко на практике используется **солюбилизация**.** Явление солюбилизации было известно еще в конце XIX столетия. Это процесс самопроизвольного перехода в устойчивый раствор с помощью ПАВ (поверхностно-активных веществ) соединений, нерастворимых или трудно растворимых в данном растворителе. В отечественной литературе такая растворимость известна под названием коллоидной или сопряженной. Солюбилизация обеспечивает высокую степень дисперсности лекарственных веществ, что способствует более быстрому и полному их всасыванию, а некоторые солюбилизаторы способны потенцировать действие медикаментов, что позволяет соответственно снижать дозировку лекарственного вещества.

Различные ПАВ, используемые в качестве солюбилизаторов, представляют большую группу химических соединений, которые получают синтетическим путем или выделением из природных источников – растительного, животного или минерального происхождения. Общим свойством ПАВ является их способность адсорбироваться на поверхности раздела фаз с образованием моно- и полимолекулярного слоя ориентированных молекул (ионов), что приводит к изменению молекулярной природы поверхности и снижению межфазной поверхностной энергии.

ПАВ - это дифильные соединения, в которых содержатся гидрофильная и липофильная группы. На одном конце находится гидрофильная (полярная) группа (А), которая является источником сильных молекулярных взаимодействий, способствующих растворимости ПАВ в воде(рис. 1).



Вторая часть молекулы (Б) гидрофобная (олеофильная) образована длинной углеводородной цепью, которая и является источником поверхностной активности. Поверхностная активность тем выше, чем длиннее углеводородная цепь и чем меньше гидрофильная полярная группа.

В соответствии со способностью к ионизации все ПАВ делятся на 4 основных класса: катионоактивные, анионоактивные, амфотерные и неионогенные.

**У анионоактивных** гидрофильная часть молекулы ПАВ в растворе несет отрицательный заряд. К ним относятся: щелочные и аммониевые соли жирных и сульфоновых кислот (мыла), алкилсульфаты, натрия лаурилсульфат, натрия стеарил-сульфат, альгинаты. Благодаря своим высоким смачивающим и эмульгирующим свойствам, анионные ПАВ используются для стабилизации лекарственных форм с неполярными или анионными лекарственными веществами.

**У катионоактивных** гидрофильная часть ПАВ несет положительный заряд. К ним относятся соли четвертичных аммониевых оснований (инертные мыла) и четвертичные фосфониевые основания.

Обе группы этих ПАВ (анионоактивные и катионоактивные) отличаются высокой поверхностной активностью, однако в фармации находят ограниченное применение вследствие оказания раздражающего действия на кожу, возможного химического взаимодействия с лекарственными веществами.

**У амфотерных** ПАВ в молекуле имеются как катионные, так и анионные полярные группы, связанные с углеводородными группами. Поверхностная активность этих веществ зависит от pH среды: в кислой

среде они выступают как катионоактивные, в щелочной - как анионоактивные. К ним относятся белки, лецитины и др. Их применение в практике ограничивается использованием при создании липосом вследствие их легкой поражаемости микроорганизмами. Они требуют использования специальных методов обработки (УЗ-стерилизация и др.).

Молекулы **неионогенных** ПАВ (НПАВ) не содержат группы, способные ионизироваться в растворах. Гидрофильная часть их состоит из нескольких гидроксильных групп или эфирных звеньев. Она должна иметь большие размеры, чтобы такие вещества имели хорошую растворимость в воде. К НПАВ относятся сложные эфиры, образованные жирными кислотами и различными гликолями (диэтиленгликолем, пропиленгликолем, глицерином, сорбитом, сахарозой).

Основную часть этого класса соединений составляют продукты, полученные в результате конденсации окиси этилена или пропилена с жирными кислотами и спиртами, эфирами сорбита, различными алкилфенолами, алкилмеркаптанами и т.д.

Большой ассортимент поверхностно-активных веществ разнообразной природы, состава и строения, используемых в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, солюбилизаторов, смачивающих, моющих и диспергирующих средств, создает трудности при выборе их для определенных целей.

С целью решения этой проблемы была предпринята попытка найти количественную характеристику поверхностно-активных веществ, по которой можно было бы судить о его практическом применении. В 1949 г. Griffin предложил классификацию, согласно которой каждое поверхностно-активное вещество характеризуется определенным значением числа гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), которая показывает соотношение гидрофильных и гидрофобных свойств в молекуле. Величина ГЛБ прямопропорциональна весовой части гидрофила и уменьшается с увеличением липофильности молекулы поверхностно-активного вещества.

Числовые значения ГЛБ всех поверхностно-активных веществ, согласно классификации располагаются в пределах от 1 до 40. Низкие показатели ГЛБ соответствуют сильно выраженным липофильным, а более высокие - гидрофильным свойствам.

В фармации наиболее часто для солюбилизации используются неионогенные поверхностно-активные вещества, которые химически индифферентны, стабильны, малочувствительны к изменениям рН среды, выдерживают тепловую стерилизацию без разложения, не аккумулируются в живом организме и по сравнению с другими ПАВ менее токсичны.

## Методические рекомендации к выполнению работы

После рассмотрения учебных вопросов студенты выполняют индивидуальные задания по УИРС.

### УИРС

Исследуемой лекарственной формой являются глазные капли, представляющие собой 10% раствор натрия сульфацила, приготовленный на 2%, 1% и 0,25% растворах метилцеллюлозы и на воде для инъекций. Таких растворов необходимо приготовить по 20 мл каждой бригаде из 2-3 студентов. Исследования проводят с использованием прибора Л. Кривчинского путем диализа растворов глазных капель через целлофановую мембрану в термостатируемый ( $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ) химический стакан с 20 мл дистиллированной воды. После достижения стабильной температуры в приборе на закрепленную мембрану помещают по 1 мл испытуемых глазных капель.

Через 10, 20 и 30 мин. заменяют все количество диализата свежей порцией (20 мл) воды.

В диализате количественно определяют содержание высвободившегося натрия сульфацила.

### Методика количественного определения натрия сульфацила в диализате

В стакан или колбу вместимостью 20-25 мл вносят 1 мл диализата, добавляют 0,5 мл 0,5% раствора натрия нитрита, 0,1 мл 0,8% раствора кислоты соляной, 0,1 мл свежеприготовленного раствора  $\beta$ -нафтола и 9,3 мл воды, перемешивают. Оптическую плотность окрашенного в красный цвет раствора измеряют с помощью фотоэлектроколориметра КФК-1 в кюветках с поглощающим (слоем толщиной 10 мм при зеленом светофильтре). В качестве раствора сравнения используют 1 мл дистиллированной воды со всеми реактивами.

По калибровочному графику (см. рис. 4) определяют количества натрия сульфацила 1 мл. Умножением на 20 вычисляют все количество вещества, которое высвободилось через первые 10 мин. через мембрану. Аналогичные вычисления производят соответственно через определенные промежутки времени (20, 30 минут).

Результаты определений заносят в таблицу 1.

Таблица 1

Влияние концентрации вспомогательного вещества на процесс высвобождения натрия сульфацила из гидрогелей

Растворитель	Концентрация вещества в диализате мкг/мл через время			Общее количество высвободившегося вещества, в %, от взятого для исследования
	10мин.	20мин.	30мин.	

				через 30мин.
Вода для инъекций				
0,25% раствор МЦ				
1% раствор МЦ				
2% раствор МЦ				

Сделать выводы о влиянии концентрации метилцеллюлозы на динамику высвобождения лекарственного вещества из гидрогелей.

На основании полученных данных рассчитать константу скорости высвобождения  $K_{высв.}$  и время высвобождения 50% вещества из гидрогелей с различным содержанием метилцеллюлозы по формуле:

$$K_{высв.} = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{C_o}{C_o - C_t};$$

$C_o$  — исходное количество вещества в 0,5 мл 10% раствора натрия сульфата;

$C_t$  — количество вещества, перешедшего в диализат за время.

Устанавливают среднее значение  $K_{ср.}$  из полученных значений для 10, 20 и 30 мин. и вычисляют период полувысвобождения:

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K_{ср.}}$$

Результаты исследования оформить в виде протокола с выводами.

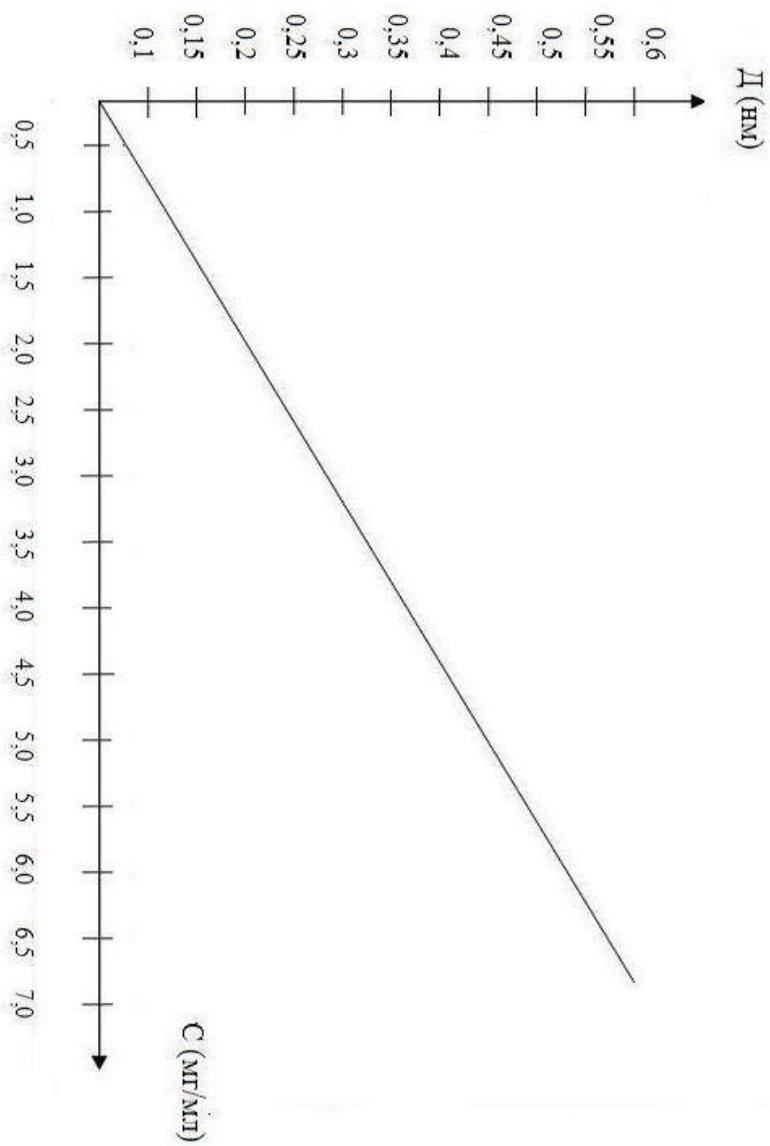


Рис.2. Калибровочный график зависимости оптической плотности (D) от концентрации (C) сульфацила натрия

### Ситуационные задачи

1. Определить константу скорости высвобождения  $K_{\text{высв.}}$  и время полувывсвобождения из глазных капель, содержащего 5% борной кислоты, если через 10 минут высвобождения определено 0,325 г. вещества, а через 20 минут – 0,432 г. Для диализа было взято 10,0мл глазных капель.

Ответ:  $K_{\text{ср.}} = 0,102 \text{ мин}^{-1}$

$T_{50\%} = 6,79 \text{ мин.}$

2. Определить константу скорости высвобождения и время полувывсвобождения раствора, содержащего 10% куриозина, для диализа было взято 1 мл раствора. Через 15 минут обнаружено 0,0775г, а через 25 минут – 0,0917 г вещества.

Ответ:  $K_{\text{ср.}} = 0,099 \text{ мин}^{-1}$

$T_{50\%} = 7 \text{ мин.}$

3. В состав глазных капель входит 2,5% левомицетина, для диализа взяли 1 мл раствора, через 20 минут высвободилось 30% действующего вещества от взятого количества для диализа. Определите константу скорости высвобождения и период полувывсвобождения.

Ответ:  $K_{\text{высв.}} = 0,1549 \text{ мин}^{-1}$

$T_{50\%} = 4,47 \text{ мин.}$

### ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ №3

1) Определить сколько левомицетина содержится в 1 мл раствора, взятого для диализа ( $C_0$ ):

2,5 г – 100%

x – 1 мл

$$x = \frac{2,5}{100} = 0,025\text{г} = 25\text{мг}$$

2) Установить количество вещества высвободившееся через 20 минут ( $C_t$ ):

25 мг – 100%

x – 30%

$$x = \frac{25 \times 30}{100} = 7,5\text{мг}$$

3) Вычисляем константу скорости высвобождения и период полувывсвобождения:

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{20} \lg \frac{25}{25-7,5} = 0,115 \times (\lg 25 - \lg 17,5) =$$
$$= 0,115 \times (1,3979 - 1,2430) = 0,1549 \text{ мин}^{-1}$$

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K_{\text{высв}}} = \frac{0,693}{0,1549} = 4,47 \text{ мин.}$$

Ответ:  $K_{\text{высв.}} = 0,1549 \text{ мин}^{-1}$

$T_{50\%} = 4,47 \text{ мин.}$

## Занятие №2

### ***Тема: Влияние фармацевтических факторов (степени измельчения и природы вспомогательных веществ) на динамику высвобождения лекарственных веществ из порошков***

#### **Дидактические цели и мотивация занятия**

Обобщить данные литературы о влиянии степени измельчения и природы вспомогательных веществ на скорость высвобождения труднорастворимых лекарственных веществ из твёрдых лекарственных форм.

Уметь определять скорость растворения приготовленных в аптеках труднорастворимых порошков в зависимости от различных фармацевтических факторов. Расширить знания и приобрести навыки по биофармацевтическому анализу сыпучих лекарственных косметических форм.

#### **Содержание занятия**

##### *Учебные вопросы:*

1. Технологические и биофармацевтические термины и понятия.
2. Специфические биофармацевтические термины. Оценка степени скорости высвобождения веществ из лекарственных препаратов (параметры фармацевтической доступности).
3. Методы определения фармацевтической доступности. Классификация.
4. Характеристика методов естественной и искусственной циркуляции растворяющей среды. Преимущества и недостатки.
5. Динамические методы изучения распадаемости твёрдых лекарственных форм.
6. Методы и устройства изучения скорости растворения лекарственных веществ.
7. Диализный метод определения фармацевтической доступности.
8. Разделительные методы определения фармацевтической доступности. Аппаратура. Принцип работы приборов Resomat 1, Resomat 2, Сарториус.
9. Влияние степени дисперсности лекарственных веществ и, применяемых в производстве порошков, вспомогательных веществ на биологическую доступность, безвредность и стабильность приготавливаемых лекарственных препаратов.

*Биофармация* – наука, изучающая зависимость терапевтического действия лекарственных препаратов на организм от различных факторов (фармацевтических, биологических и др.).

Биофармация – это научная дисциплина фармации, занимающаяся исследованием влияния физических и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, производимых в различных лекарственных формах, но в одинаковых дозах, на их терапевтический эффект.

Условным термином "фармацевтические факторы" определяют наиболее существенные процессы, имеющие место при изготовлении лекарств, и компоненты лекарств, характеризующиеся теми или иными физико-химическими свойствами.

К фармацевтическим факторам относят:

- 1) простую химическую модификацию лекарственных и вспомогательных веществ;
- 2) физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ;
- 3) технологические процессы получения лекарств;
- 4) природа, свойства вспомогательных веществ;
- 5) вид лекарственной формы.

В основу биофармацевтических представлений положено признание биологической (медицинской) значимости всех фармацевтических факторов и рассмотрение лекарства как сложной физико-химической системы, диалектического единства лекарственных веществ и фармацевтических факторов.

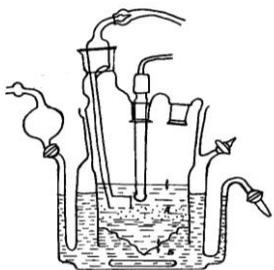
Достоверно установлено, что если химическая природа и доза лекарственного вещества обуславливает биологическое действие лекарства, то уровень этого действия в значительной мере зависит от фармацевтических факторов.

Поэтому лекарства, содержащие равные дозы одних и тех же веществ, но различающиеся примененными при их изготовлении фармацевтическими факторами (видом вспомогательных веществ, способом приготовления, физическим состоянием или простой химической модификацией и др.) могут оказывать разный (неадекватный) терапевтический эффект.

Под термином "терапевтически неадекватные лекарства" подразумевают лекарства (лекарственные формы), содержащие одни и те же дозы одних и тех же действующих веществ, часто даже в одинаковой лекарственной форме, но оказывающие различный по силе, уровню терапевтический эффект.

### *Устройства для определения параметров фармацевтической доступности*

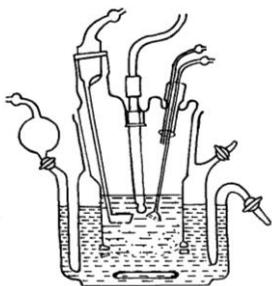
Примером является прибор Resomat I (рис. 3), где высвобождение лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы проходит в водную фазу при постоянно меняющемся значении ее рН (от 1,2 до 7,8). Этим пытаются имитировать среду желудочно-кишечного канала. Водная фаза находится в гидростатическом равновесии с липофильным растворителем (хлороформ). Слой разделения вода/хлороформ представляет при этом модель липидной мембраны. Высвобождающееся в воду вещество непрерывно, под действием давления проникает через специальный фильтрующий материал (туфовый фильтр) и вступают в контакт с хлороформом. Распределение лекарственного вещества ускоряет быстро вращающийся пограничный слой, что достигается с помощью магнитной мешалки. В связи с постоянным переходом растворенного вещества из водной фазы в хлороформную, водная фаза сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания вещества в желудочно-кишечном тракте. Увеличение концентрации вещества в липофильной фазе соответствует приблизительно прогрессирующему всасыванию. Непрерывно или через выбранные интервалы времени спектрофотометрически определяется концентрация веществ в хлороформе. При отборе проб хлороформный раствор постоянно пополняется чистым растворителем.



**Рисунок 3.**  
*Прибор Resomat I*

Среди трехфазных методов наиболее интересны липидмембранные аппараты. В аппаратах этого типа лекарственное вещества диффундирует из искусственного желудочного (рН 1,5) или кишечного сока (рН 7,6) через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови с рН 7,4 (прибор Resomat-II).

В связи с тем, что перенос лекарственных веществ через масляный слой (липиды) происходит медленно, в качестве моделей липидного барьера используют некоторые неполярные жидкости (хлороформ, пентан, гексан, толуол, бензол и др.).



**Рисунок 4.**  
*Прибор Resomat-II*

В аппарате Resomat-II (рис. 2) (с жидкой липидной мембраной) таким образом две водные фазы (искусственный сок и сыворотка крови) разделяются друг от друга через органическую жидкость. При этом интенсивность переноса вещества определяется коэффициентом распределения вещества в системе липид-раствор лекарственного вещества в искусственном желудочном или кишечном соке.

#### **Методические рекомендации**

После рассмотрения учебных вопросов студенты выполняют индивидуальные задания по УИРС. Готовят в учебной аптеке порошки, содержащие по 0,1г труднорастворимого лекарственного вещества (ацетилсалициловой кислоты) различной степени дисперсности и различные вспомогательные вещества. Для этого студенты получают предварительно измельченный в камере электромельницы (6000 об/мин.) порошок ацетилсалициловой кислоты, который с помощью набора сит классифицирован на фракции с размером частиц 50 мкм, 100 мкм, 200 мкм, 400 мкм.

Приготовление порошков с каждой из фракции проводят по схеме двухфакторного эксперимента (табл. 1).

Обозначения А — размер частиц лекарственного вещества:

А1 — 50 мкм;

А2 — 100 мкм;

А3 — 200 мкм;

А4 — 400 мкм.

Фактор В — природа вспомогательного вещества:

В1 — глюкоза;

В2 — магнезия карбонат основной;

В3 — лактоза.

## Схема приготовления порошковых композиций (двухфакторный эксперимент):

Таблица 2

Фактор А		Фактор В		Сумма по фактору А	Среднее по фактору А
1	2	3	4	5	6
A1	A1B1	A1B2	A1B3		
A2	A2B1	A2B2	A2B3		
A3	A3B1	A3B2	A3B3		
A4	A4B1	A4B2	A4B3		
Сумма по фактору В					
Среднее по фактору В					

Каждый студент готовит по 3 состава порошков согласно одной из 12 прописей, приведенных в схеме.

Порошки помещают в прибор для определения растворимости (донорный отдел), вводят в акцепторный отдел прибора 25 мл воды дистиллированной при температуре 32°C. Периодически через 5, 15 и 30 мин. проводят отбор (10 мл) раствора с одновременным восполнением взятого количества воды.

Количественное определение содержания лекарственного вещества в пробах проводят согласно ГФХ, стр. 42 для ацетилсалициловой кислоты; к 10 мл отобранной пробы прибавляют 2 капли фенолфталеина и титруют 0,01 н. раствором щелочи (NaOH).

1 мл 0,01 н. раствора NaOH соответствует 0,001802 г ацетилсалициловой кислоты.

По результатам определений для каждого отрезка времени (5, 15, 30 мин) устанавливают константу скорости растворения  $K$  расчетным способом и период полурастворения  $T_{50\%}$ .

Результаты определений заносят в таблицу (на доске). Выводы о влиянии каждого фактора на динамику растворения вещества из порошков делают на основании подсчета итогов по факторам А и В вычисления среднего значения по факторам А и В и построения ряда предпочтительности.

### Отчет о работе

Результаты исследований оформить в виде протокола. На основании данных, сведенных в таблицу, сделать вывод о влиянии природы вспомогательных веществ и степени дисперсности порошка на показатели фармацевтической доступности.

### Ситуационные задачи

1. В приборе для определения растворения порошков из приготовленного порошка состава:  
ацетилсалициловой кислоты 0,1  
сахара 0,2  
через 20 мин растворилось 86,47 мг ацетилсалициловой кислоты.  
Определить константу скорости растворения и время полурастворения.

$$\text{Ответ: } K = 0,100 \text{ мин.}^{-1}$$

$$T_{50\%} = 7 \text{ мин.}$$

2. Определить, какое количество амидопирина растворится из порошка состава:  
амидопирина 0,5  
сахара 0,2  
в течение 30 мин., если константа скорости растворения составит 0,05.

$$\text{Ответ: } 0,338 \text{ г.}$$

3. Установить и сравнить фармацевтическую доступность по величине времени полурастворения для порошков, изготовленных в двух аптеках по прописи:

Возьми : фенобарбитала 0,025

сахара 0,3

через 10 мин. из одного порошка высвободилось 6,3 мг, из другого – 11,1 мг вещества.

$$\text{Ответ: } T_{50\%} (6,3 \text{ мг}) = 23,9 \text{ мин.}$$

$$T_{50\%} (11,1 \text{ мг}) = 11,7 \text{ мин.}$$

4. Определить  $T_{50\%}$  и  $K$  для папаверина гидрохлорида из порошка состава:

папаверина гидрохлорида 0,025

лактозы 0,25

если через 20 мин. растворилось 0,0175 г. вещества.

$$\text{Ответ: } K = 0,06 \text{ мин.}^{-1}$$

$$T_{50\%} = 11,6 \text{ мин.}$$

5. Определить  $K$  и  $T_{50\%}$  для бутадiona из порошка состава:

бутадiona 0,1

сахара 0,2

если через 1 час растворения обнаружили 91,78 мг вещества.

Ответ:  $K = 0,041$  мин.

$T_{50\%} = 17$  мин

### ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ 2

Из уравнения первого порядка, описывающего растворение лекарственного вещества:

$$2,303 \times \lg \frac{C_0}{C_0 - Ct} = K \times t, \text{ где}$$

$C_t$  – количество вещества, перешедшего в раствор через время  $t$ , находят :

$$2,303 \times \lg C_0 - 2,303 \lg(C_0 - Ct) = K \times t,$$

$$C_0 - Ct = C$$

$C$  – количество вещества, оставшееся в порошке.

$$2,303 \times \lg C_0 - 2,303 \times \lg C = K \times t ;$$

$$\lg C = \frac{2,303 \lg C_0 - K \times t}{2,303}$$

$$\lg C = \frac{2,303 \lg 500 - 0,05 \times 30}{2,303} = 2,05$$

$$\lg C = 2,05;$$

$$C = 112 \text{ мг}$$

$$C_t = C_0 - C.$$

$$C_t = 500 \text{ мг} - 112 \text{ мг} = 388 \text{ мг}.$$

## Занятие №3

### **Тема: *Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах***

#### **Дидактические цели и мотивация занятия**

Научиться определять скорость высвобождения лекарственных веществ из мазей в зависимости от природы мазевой основы и других переменных факторов. Освоить методики фармацевтического анализа в опытах. Приобрести навыки исследовательской работы и статистической обработки полученных результатов.

Закрепить теоретические знания по теме «Биофармация», научиться определять скорость высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев, приобрести навыки исследовательской работы и статистической обработки, освоить методики фармацевтического анализа лекарственных веществ.

#### **Содержание занятия**

##### *Учебные вопросы:*

1. Транспорт лекарственных веществ в организме.
2. Механизмы всасывания лекарственных веществ. Строение и характеристики мембран.
3. Всасывание лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте, прямой кишке, мышцах, в лёгких и через кожу. Факторы, влияющие на всасывание.
4. Распределение и метаболизм веществ в организме. Влияние фармацевтических факторов на транспорт лекарственных веществ в организме.
5. Биологическая доступность. Понятие относительной и абсолютной биологической доступности.
6. Методы оценки биологической доступности. Вычисление скорости поступления веществ в организм.
7. Характеристика влияния переменных факторов на параметры биологической доступности.
8. Факторы, влияющие на растворимость лекарственных веществ в воде.
9. Пути повышения фармацевтической и биологической доступности лекарственных веществ. Пути повышения растворимости труднорастворимых веществ.
10. Солюбилизация. Механизмы солюбилизации. Примеры солюбилизации лекарственных веществ.

11. Характеристика ПАВ. Классификация. Гидрофильно-липидный баланс. Ассортимент ПАВ, применяемых в фармацевтической технологии.
12. Лекарственные формы, приготовленные с использованием мицеллообразования. Наночастицы.
13. Липидные микросферы как разновидность наночастиц. Строение и применение.
14. Ниосомы – лекарственные формы, приготовленные на основе «обратной солюбилизации». Строение, назначение и применение.
15. Строение, классификация липосом.
16. Методы получения липосом.
17. Пути введения и применение липосом в фармацевтической технологии.
18. Ректальные лекарственные формы и методы их биофармацевтической оценки.

### **Мягкие лекарственные формы**

Мягкие лекарственные формы (линименты, мази, кремы, гели, пасты) предназначены для применения на наружной поверхности человеческого тела. Как правило, они состоят из вспомогательных и лекарственных веществ. Вспомогательные вещества являются простой или сложной основой для лекарственных веществ, которую можно готовить отдельно или получать в процессе приготовления мягких лекарственных форм.

По *функциональному назначению* (согласно ГФУ) их можно классифицировать следующим образом:

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, макроголи с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопропилпальмитат, изопропилмиристант, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- вода и гидрофильные растворители (этанол и изопропанол, макроголи 200—600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, диметилсульфоксид и др.);
- эмульгаторы типа масло/вода (натрия лаурилсульфат, эмульгирующий воск (эмульгатор №1), полисорбаты, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);

- эмульгаторы типа вода/масло (высшие жирные спирты, холестерол, спирты шерстяного воска, сены, глицерина моностеарат и др.);
- гелеобразователи (карбомеры, кислота альгиновая и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен низкомолекулярный, проксанолы, макрогели 1500—8000, бентонит, каолин, силиция диоксид коллоидный, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, соли хлоргексидина, кислоты бензойная и сорбиновая и их соли, эфиры кислоты п-гидроксibenзойной (парабены), спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, макрогель, этанол и др.);
- антиоксиданты (альфа-токоферол, кислота аскорбиновая и ее производные, бутилгидроксанизол и бутилгидрокситолуол, кислота этилендиаминтетрауксусная и ее соли, кислота лимонная, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
- солюбилизаторы (бета-циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки (ментол, эфирные масла, фенилэтанол и др.);
- вещества для создания или стабилизации определенного значения рН (кислота лимонная, фосфатные соли натрия и др.);
- красители, корригенты вкуса и др.

Действующие вещества должны быть равномерно распределены в основе, которая в зависимости от ее состава и свойств может влиять на их высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие.

*Фармацевтические* (физико-химические свойства лекарственных веществ, характер и состав основ) и *биологические факторы* (свойства рогового слоя и другие), оказывающие влияние на фармакокинетику лекарственных веществ в мягких лекарственных формах, действуют не изолированно друг от друга, а в тесной взаимосвязи.

На скорость абсорбции лекарственных веществ из мазей непосредственно влияют коэффициент диффузии лекарственного вещества в роговом слое, распределительный коэффициент между роговым слоем и основой, концентрация растворенного лекарственного вещества в основе, доля свободного и недиссоциированного лекарственного вещества и величина поврежденной поверхности. Косвенно на скорость абсорбции влияет толщина рогового слоя.

Кожа, как целевой орган кожной терапии, своей структурой, свойствами и функцией отличается от остальных мест использования лекарства. Основные сведения об анатомии, физиологии и патологии кожи рассмотрены в курсе физиологии и фармакологии.

**LADMER** — общий термин, характеризующий отдельные участки взаимодействия лекарственного средства с организмом (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism Elimination, Response).

Биофармация опирается на знания математики, физики неорганической и органической химии, фармацевтической химии, физиологии, анатомии, биохимии, фармакологии, технологии лекарств, поэтому в ее терминологии часто используются фармакологические, химические и технологические термины.

В отличие от фармакологии биофармация не изучает механизмы действия и точки приложения лекарственного или вспомогательного вещества. Она исследует исключительно влияние переменных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

Учитывая, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных веществ. В последнее время в фармацевтической науке появился новый фармакологический термин LADMER (рис.5.), который характеризует отдельные участки взаимодействия лекарственного средства с организмом, то есть включает в себя биофармацию, фармакокинетику и фармакодинамику.

В данной схеме отсутствует четкая граница между отдельными её участками, так как они тесно взаимосвязаны между собой и определяют конечный результат — степень терапевтической активности создаваемого лекарственного препарата.



Рис.5. Структура системы LADMER

### **Ректальные лекарственные формы**

Ректальные лекарственные препараты могут действовать локально или системно. С точки зрения БД, наиболее важными являются лекарственные препараты, воздействующие системно. Как правило, они содержат анальгетические, жаропонижающие, спазмолитические и другие средства. Хотя ректально, помимо суппозиториев, применяются и другие лекарственные формы (мази, клизмы, тампоны, пены, капсулы и другие), в данном разделе приводятся сведения только о суппозиториях.

Анатомические и физиологические предпосылки ректального применения. Местом абсорбции при ректальном употреблении является верхний отдел прямой кишки. Слизистая оболочка прямой кишки покрыта однослойным цилиндрическим эпителием, который в нижней части постепенно переходит в многослойный плоский. Эпителий содержит многочисленные клетки, заполненные слизью, образующейся из промуцина. Эпителий слизистой служит не только секретором слизи, через него проходит всасывание жидкости и различных веществ, включая лекарственные. В основном это недиссоциированные формы

лекарственных веществ, которые в первую очередь проникают через слизистую оболочку.

Всю поверхность прямой кишки покрывает слизь (в количестве 1—3 мл), которая защищает ее от механических и химических повреждений, затрудняя при этом проницаемость веществ в кровь и лимфу. Показатель pH слизи составляет 7,6—7,9. При воспалительных процессах в прямой кишке pH сдвигается до 6,3—6,6. Буферные свойства в покрывающей оболочку слизи фактически отсутствуют, поэтому вводимые лекарственные и вспомогательные вещества могут изменять ее pH. Регулируя с помощью вводимых носителей лекарств реакцию жидкости в прямой кишке, можно создавать оптимальные условия для ускорения или замедления всасывания лекарственных веществ.

Ряд ПАВ, входящих в состав ректальных лекарственных форм, взаимодействуя со слизью, снижают ее поверхностное натяжение, чем способствуют проницаемости тканевых оболочек прямой кишки.

Выше анального канала на слизистой оболочке располагаются в вертикальном направлении 8—10 складок в виде параллельных валиков Морганьи длиной 1—3 см. Между валиками образуются углубления, заканчивающиеся слепыми кармашками (криптами). В криптах могут задерживаться частички вводимых лекарственных веществ и их носителей, что и предусматривается при введении лекарств для лечения местных воспалительных процессов.

Подслизистый слой прямой кишки состоит из рыхлой волокнистой ткани, в которой находятся отдельные лимфатические сосуды (интрамуральные) и клетки-цистерны, названные «запасными резервуарами». Последние играют большую роль в обеспечении всасывания из прямой кишки.

Циркулярный мышечный слой прямой кишки осуществляет мелкие сокращения, благодаря чему ее содержимое перемешивается, что способствует лучшему контакту вводимых лекарственных веществ со слизистой оболочкой. Двигательная функция прямой кишки тесно связана с различными процессами, происходящими в желудочно-кишечном тракте.

Кровоснабжение прямой кишки обеспечивается пятью артериями — непарной верхней прямокишечной и двумя парами средних и нижних прямокишечных артерий. Сеть вен прямой кишки образуется из многочисленных разветвлений (геморроидальное сплетение). Отток крови из нижних и средних ректальных венозных сплетений происходит в систему нижней полой вены и, минуя печень, непосредственно в большой круг кровообращения, а из верхних венозных сплетений — в систему воротной вены и попадает в печень.

Лимфатические сосуды и узлы, отводящие лимфу от прямой кишки, в основном расположены вдоль артерий. От верхней части кишки лимфа

поступает в узлы, расположенные вдоль верхней прямокишечной артерии, от средней части прямой кишки — в подчревные лимфатические узлы и от заднепроходного отверстия — в паховые лимфатические узлы. Отток лимфы через соответствующие сосуды происходит в грудной проток и непосредственно в большой круг кровообращения.

Указанные особенности оттока крови и лимфы от прямой кишки создают преимущества ректальной фармакотерапии по сравнению с пероральным введением лекарственных веществ — значительная часть всосавшихся в прямой кишке лекарственных веществ, минуя печень, попадает в большой круг кровообращения. При этом высокоактивные лекарственные вещества, назначенные в минимальных дозах (соли ряда алкалоидов, сердечные гликозиды, отдельные антибиотики и другие), ректальным путем в значительно большей степени, чем при введении в желудок, успевают проявить терапевтическое действие, так как не сразу инактивируются печенью.

Это означает, что каждое вещество, которое абсорбируется ректально, поступает в большое кровообращение и на место своего воздействия в относительно неизменном состоянии, так же, как и в печень, где из-за своего молекулярного строения в какой-то мере изменяется перед тем, как может начаться воздействие. Поэтому понятно стремление обеспечить абсорбцию ректально употребляемых веществ в нижней части ампулы прямой кишки.

Это достигается тогда, когда основа суппозитория после расплавления или растворения не распространяется по всей оболочке ампулы прямой кишки, а остается в ее нижней части. Полностью исключить прохождение через печень невозможно. Миновать печень может только часть лекарственного вещества и то только при первой циркуляции после его поступления в организм. Когда лекарственное вещество уже в крови, оно закономерно поступает также и в печень. Считается, что при ректальной абсорбции в первой фазе в печень поступает только 20 % абсорбированного вещества (при пероральном приеме — 100 %).

Основными условиями действия лекарственных веществ, вводимых ректально, являются высвобождение их из лекарственной формы, всасывание через биологические мембраны и транспортировка с током крови лимфы к месту воздействия.

Высвобождение лекарственного вещества из ректальной формы — начальная и очень важная стадия обеспечения эффективности ректальной терапии.

## Методические рекомендации к выполнению работы

После рассмотрения учебных вопросов и инструктажа по технике безопасности студенты делятся на бригады и выполняют задания по программе УИРС.

### УИРС

Определить влияние следующих основ на скорость высвобождения натрия салицилата из мазей:

1. Вазелиновая основа ( $a_1$ )
2. Метилцеллюлозная основа ( $a_2$ )
3. Гидрогенизат растительного масла с растительным маслом ( $a_3$ )
4. Вазелин-ланолиновая основа ( $a_4$ )
5. Эмульсионная в/м основа ( $a_5$ )
6. Эмульсионная м/в основа ( $a_6$ )
7. Вазелин-аэросильная основа ( $a_7$ )
8. Рицин-аэросильная основа ( $a_8$ )

### ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 10% МАЗИ С НАТРИЯ САЛИЦИЛАТОМ

1. На вазелиновой основе: к растертому в ступке порошку натрия салицилата частями добавляют вазелин и диспергируют до однородной консистенции.

2. На метилцеллюлозной основе:

состав: метилцеллюлозы 6,0  
глицерина 20,0  
воды очищенной 74,0

Порошок метилцеллюлозы заливают дистиллированной водой, нагретой до 70—80°C, ставят для набухания в холодильник. Добавляют глицерин и оставшееся количество воды. К готовой основе частями добавляют натрия салицилат.

3. На гидрофобной основе:

состав: гидрогенизата подсолнечного масла 10,0  
подсолнечного масла 5,0

к растертому порошку натрия салицилата по частям добавляют подсолнечное масло и ГПМ.

4. На вазелин-ланолиновой основе:

состав: вазелина 50,0  
ланолина 50,0

к сплаву ланолина с вазелином добавляют порошок натрия салицилата и тщательно перемешивают.

5. На эмульсионной основе в/м:

состав: вазелина 60,0  
эмульгатора Т<sub>2</sub> 10,0  
воды очищенной 30,0

к сплаву эмульгатора и вазелина при перемешивании добавляют воду очищенную. Основу перемешивают с натрия салицилатом до однородности.

6. На эмульсионной основе м/в:

состав: ланолина б/в 5,0  
эмульгатора Т<sub>2</sub> 5,0  
масла вазелинового 16,0  
воды очищенной до 100,0

эмульгатор смешивают при нагревании с ланолином и вазелиновым маслом и при перемешивании порциями добавляют воду. К полученной основе добавляют натрия салицилат и смешивают до однородности.

7. На вазелин-аэросильной основе:

состав: вазелинового масла 95,0  
аэросила 5,0

вазелиновое масло смешивают с аэросилом. В гель вносят порошок натрия салицилата и перемешивают до однородности.

8. На рицин-аэросильной основе:

состав: аэросила 7,0  
масла касторового 93,0

касторовое масло перемешивают с аэросилом. К полученному гелю прибавляют натрия салицилат и перемешивают до однородности.

Каждая бригада берет по 0,5 г мази для проведения анализа.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НАТРИЯ САЛИЦИЛАТА ИЗ МАЗИ.

Интенсивность высвобождения натрия салицилата из мази определяют в приборе Л.Крувичинского. В термостатируемые стаканы помещают 30 мл воды очищенной, температура которой  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Исследуемое количество мази (0,5г) наносят равномерным слоем на внутреннюю поверхность пленки тубуса прибора. Тубус погружают на 1мм в среду растворителя, подготовленный прибор помещают и термобаню ( $32^\circ\text{C}$ ). Отбор проб диализата по 1 мл производят с помощью пипетки через равные промежутки времени (15 мин.) в трех повторностях



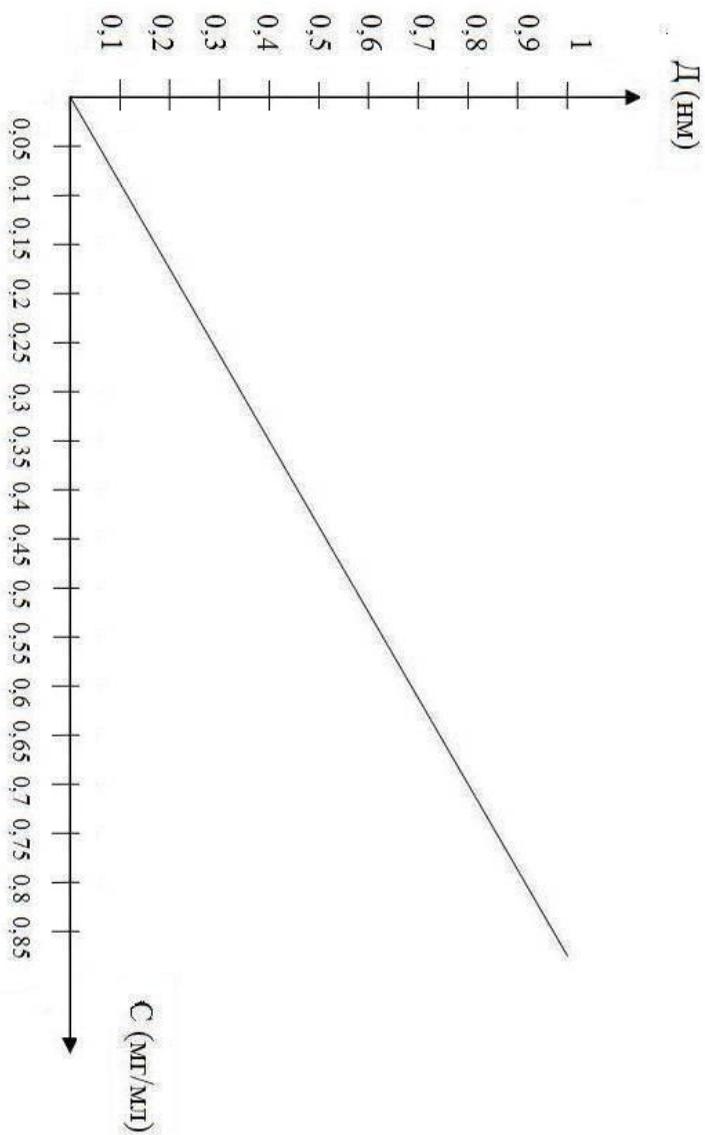


Рис 6. Калибровочный график зависимости оптической плотности (D) от концентрации (C) натрия салицилата

## УИРС

Группы по 2-3 студента изучают влияние факторов: вида основы (фактор А) и природы эмульгатора (фактор В) на интенсивность высвобождения натрия салицилата из суппозиториев.

*Обозначения:*

Фактор А — вид основы:

$a_1$  — заводская жировая основа (ЗЖО);

$a_2$  — гидрогенизат хлопкового масла (ГХМ);

$a_3$  — гидрогенизат подсолнечного масла (ГПМ);

Фактор В — вид эмульгатора:

$v_1$  — эмульгатор №1;

$v_2$  — эмульгатор Т<sub>2</sub>;

$v_3$  — твин 80.

Количество эмульгатора составляет 2% от массы суппозитория. Исследования проводят по двухфакторному плану проведения эксперимента.

*Таблица 3*

Фактор А	Фактор В		
	$v_1$	$v_2$	$v_3$
$a_1$	$a_1v_1$	$a_1v_2$	$a_1v_3$
$a_2$	$a_2v_1$	$a_2v_2$	$a_2v_3$
$a_3$	$a_3v_1$	$a_3v_2$	$a_3v_3$

Суппозитории с натрия салицилатом готовят методом выливания в формы. Для этого определяют факторы замещения для предложенных основ с натрия салицилатом по методике ХНИХФИ. Расчеты проводят по уравнению:

$$\Phi = \frac{P - F}{a} + 1, \text{ где}$$

$\Phi$  — фактор замещения;

$P$  — масса суппозиторной основы, помещаемой в гнездо формы;

$G$  — масса суппозитория с лекарственным веществом;

$a$  — количество вещества в одном суппозитории.

Количество суппозиторной основы, необходимое для приготовления суппозиториев, определяют по формуле:

$$O = P \times n - \Phi \times A, \text{ где}$$

$O$  — количество суппозиторной основы;

$n$  — количество приготовленных суппозиториев;

$A$  — количество лекарственного вещества по прописи для всех суппозиториев;

$\Phi$  — фактор замещения.

Суппозитории готовят смешиванием порошка натрия салицилата с предварительно расплавленной основой. Полуохлажденную массу заливают в форму, ставят в холодильник. После застывания суппозитории анализируют.

Каждая бригада студентов готовит по 3 суппозитория с содержанием вещества 0,2г.

*Определение интенсивности высвобождения натрия салицилата из суппозитория*

Интенсивность высвобождения натрия салицилата из суппозитория определяют в приборе по методу Л.Крувчинского. С этой целью в диализную трубку помещают 1 суппозиторий. В качестве диализной среды — вода очищенная (30 мл). Через 30мин. диализ заканчивают и берут пробы для анализа.

Для количественного определения: к 1 мл диализата прибавляют 1 мл раствора нитрата железа в 0,007 н. азотной кислоте и 13 мл воды очищенной. Появляется сиреневое окрашивание. Оптическую плотность определяют на КФК-2-4ХП.2. Светофильтр — зеленый, кювета — 30мм. В качестве контроля используют раствор реактива с водой.

Количественное содержание натрия салицилата устанавливают с помощью калибровочного графика (см. калибровочный график по натрия салицилату).

Полученный результат заносят в таблицу и по схем» двухфакторного дисперсионного анализа проводят обработку результатов.

Вычислительную схему для двухфакторного дисперсионного анализа без повторных наблюдений рассмотрим на числовом примере.

**ПРИМЕР.** При разработке оптимального состава суппозиторной массы для получения суппозитория с амидопирином изучали влияние вида основы (фактор А) и вида эмульгатора (фактор В).

По результатам испытания суппозитория на высвобождение амидопирин через 30мин проведен дисперсионный анализ.

*Таблица 4*

Интенсивность высвобождения амидопирин из суппозитория

Фактор А	Фактор В			Сумма
	В <sub>1</sub>	В <sub>2</sub>	В <sub>3</sub>	
а <sub>1</sub>	10,3	9,03	9,03	38,46
а <sub>2</sub>	9,3	9,8	11,2	42,8
а <sub>3</sub>	13,4	13,0	14,1	54,8
Сумма	33,0	31,88	33,44	136,06

Общая сумма квадратов наблюдений равна

$$SS_1 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^g (V_{ij})^2 = 10,3^2 + 9,3^2 + \dots + 14,3^2 = 1587,26$$

Корректирующий член

$$SS_2 = \frac{(\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^g V_{ij})^2}{rg} = \frac{136,06^2}{3 \cdot 4} = 1543,374$$

Сумма квадратов, характеризующая степень изменении исследуемого параметра от изменения факторов А и В, равна

$$SS_3 = \frac{\sum_{i=1}^r A_i^2}{g} = \frac{38,46^2 + 42,8^2 + 54,8^2}{4} = 1578,512$$

$$SS_4 = \frac{(\sum_{j=1}^g B_j)^2}{r} = \frac{33,0^2 + 32,83^2 + 34,33^2 + 36,9^2}{3} = 1548,043$$

Вычисляют суммы квадратов, необходимые для проведения дисперсионного анализа.

$$SSA = SS_3 - SS_2 = 1578,512 - 1543,374 = 35,138$$

$$SSB = SS_4 - SS_2 = 1548,043 - 1543,374 = 4,669$$

с числом степеней свободы соответственно

$$FA = r - 1 = 3 - 1 = 2 \text{ и}$$

$$FB = g - 1 = 4 - 1 = 3$$

Общая сумма равна

$$SS_{\text{общ.}} = SS_1 - SS_2 = 1578,26 - 1543,374 = 43,886$$

с числом степеней свободы

$$F_{\text{общ.}} = rg - 1 = 3 \cdot 4 - 1 = 11.$$

Остаточная сумма равна

$$SS_{\text{ост.}} = SS_{\text{общ.}} - SSA - SSB = 43,886 - 35,138 - 4,669 = 4,079$$

с числом степеней свободы

$$F_{\text{ост.}} = (r-1) \cdot (g-1) = (3-1) \cdot (4-1) = 6$$

Находят средние квадраты

$$MSA = \frac{SSA}{FA} = \frac{35,138}{2} = 17,569$$

$$MSB = \frac{SSB}{FB} = \frac{4,669}{3} = 1,556$$

$$MS_{ocm.} = \frac{SS_{ocm.}}{F_{ocm.}} = \frac{4,079}{6} = 0,679$$

Проводят проверку значимости с помощью F-критерия.

$$FA = \frac{MSA}{MS_{ocm.}} = \frac{17,569}{0,679} = 25,874,$$

$$FB = \frac{MSB}{MS_{ocm.}} = \frac{1,556}{0,679} = 2,29$$

Результаты статистического анализа представлены в таблице.

Таблица 5

Дисперсионный анализ экспериментальных данных

Источник изменчивости	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (F)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эксп.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Фактор А	35,138	2	17,569	25,87	5,14
Фактор В	4,669	3	1,556	2,29	4,76
Ошибка	4,079	6	0,679	–	–
Общ.сумма	43,886	11			

На основании дисперсионного анализа можем сделать вывод, что основа (фактор А) существенно влияет на интенсивность высвобождения амидопиринана из суппозитория, а вид эмульгатора (фактор В) существенного влияния не оказывает.

Делают выводы о влиянии изучаемых факторов на высвобождение натрия салицилата из суппозитория. Строят ряд предпочтительности на основании сравнения средних значений по каждому из факторов.

**Ситуационные задачи**

1. Определить количество высвободившегося бутадина из 1,0г 5% мази этого вещества через 30мин, если константа скорости высвобождения его составила 0,025 мин<sup>-1</sup>.

Ответ: 26,40мг.

2. Определить константу скорости растворения и время полураспада из 1% мази метилурацила, если каждые 15мин. высвобождение из навески мази 0,5г составило 10%, а через 30мин. – 21% метилурацила.

Ответ: K=0,00743мин.<sup>-1</sup>.

$T_{50\%} = 93 \text{ мин.}$

3. Константа скорости высвобождения гидрокортизона из 1% мази составляет  $0,061 \text{ мин}^{-1}$ . Вычислить, сколько лекарственного вещества высвободится через 15 мин.

Ответ: 195мг.

4. Константа скорости высвобождения натрия салицилата из 5% мази составляет 0,22. Вычислить, сколько лекарственного вещества в процентах останется в мази после 30 мин. диализа из навески 1,0г.

Ответ: 25,82мг.

5. Рассчитать  $T_{50\%}$  для 2,5% мази димедрола, если  $K$  растворения составляет 0,105.

Ответ: 6,6мин.

6. Константа скорости высвобождения натрия салицилата из суппозиториев по 500мг вещества составляет  $0,075 \text{ мин.}^{-1}$ . Вычислить, сколько лекарственного вещества высвободится через 15мин.

Ответ: 337,8мг.

7. Определить константу скорости растворения  $K$  и время полурасстворения суппозиториев с дипрофиллином по 0,1г вещества, если в приборе «качающаяся корзинка» через 10 мин. растворения установлено 0,002г, а через 20мин. – 0,004г вещества.

Ответ:  $K=0,0238 \text{ мин.}^{-1}$ .

$T_{50\%} = 341 \text{ мин.}$

8. Константа скорости высвобождения димедрола из суппозиториев по 500мг вещества составляет  $0,025 \text{ мин.}^{-1}$ . Вычислить, сколько лекарственного вещества высвободится через 30мин.

Ответ: 235,5мг.

9. Определить период полувывысвобождения амидопирин из суппозиториев «Цефекон», где: содержание последнего 0,2г в одном суппозитории, если константа скорости растворения амидопирин составляет 0,0610.

Ответ: 11,36мин.

10. Период полувывысвобождения папаверина гидрохлорида из суппозиториев 15,22мин. Определить константу скорости растворения папаверина гидрохлорида из суппозиториев.

Ответ: 0,055.

## ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ ЗАДАЧИ №2

2. Определяют количество высвобожденного из мази метилурацила:

1 – 100%

X – 0,5

X=0,005 вещества, составляет 100% высвободившегося

X – 10%

X=0,0005г высвободившегося из мази вещества.

Определяют  $K_1$  (через 15мин.)

$$K_1 = \frac{2,303}{t} \times \lg \frac{0,005}{0,005 - 0,0005} = 0,154 \times \lg \frac{0,005}{0,0045} =$$

$$= 0,154 \times 0,0457 = 0,00705$$

$K_1=0,00705$

Определяют количество метилурацила, высвободившегося через 30мин. В навеске мази 0,5–0,005, что составляет 100%.

X – 21%

X=0,0015 вещества.

Определяют  $K_2$  (через 30мин.)

$$K_2 = \frac{2,303}{30} \times \lg \frac{0,005}{0,005 - 0,00105} = 0,00783$$

Находят  $K_{cp.}$ , рассчитывают период полурасстворения  $T_{50\%}$

$$K_{cp.} = \frac{0,00703 + 0,00783}{2} = 0,00743 \text{ мин}^{-1}.$$

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K} = \frac{0,693}{0,00743} = 93 \text{ мин.}$$

## ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ 7.

Константа скорости растворения K вычисляется из уравнения:

$$K_1 = \frac{2,303}{10} \times \lg \frac{0,1}{0,1 - 0,002} = 0,2303 \times \lg \frac{0,1}{0,098} = 0,00202,$$

$$K_2 = \frac{2,303}{20} \times \lg \frac{0,1}{0,1 - 0,004} = 0,115 \times \lg \frac{0,1}{0,096} =$$

$$= 0,115 \times \lg 1,042 = 0,115 \times 0,0177 = 0,00204.$$

$$K_{cp.} = \frac{0,00202 + 0,00204}{2} = 0,00203$$

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K_{cp.}} = \frac{0,693}{0,00203} = 341 \text{ мин.}$$

## Занятие №4

**Тема: *Определение влияния природы вспомогательных веществ и технологических факторов на скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток. Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ в твёрдых пероральных лекарственных формах.***

### Дидактические цели и мотивация занятия

Закрепить знания по теме «Биофармация», освоить методики биофармацевтического анализа таблетированных препаратов, установить взаимосвязь между природой вспомогательных веществ и скоростью высвобождения лекарственных веществ из таблеток.

### Содержание занятия

#### *Учебные вопросы:*

1. Современные требования к лекарственным формам.
2. Твердые дисперсные системы (ТДС), строение, использование.
3. Макромолекулярные терапевтические системы. Особенности строения. Примеры применения.
  - 3.1. пленочные макромолекулярные терапевтические системы (Окусерт, прогестосепт);
  - 3.2. набухающие и ненабухающие монолитные системы (Септопал);
  - 3.3. осмотические мини-насосы:
    - капсула в капсуле;
    - Орос.
  - 3.4. гидрогели;
  - 3.5. трансдермальные терапевтические системы.
4. Магнитоуправляемые терапевтические системы.
5. Биофармацевтическая оценка твёрдых лекарственных форм:
  - тест на распадаемость;
  - тест на растворимость;
  - классификация твердых лекарственных форм по государственной фармакопее Украины.

### Твердые лекарственные формы

**Пероральные таблетки.** БД лекарственных веществ, принятых в таблетированной форме, обеспечивается распадаемостью таблетки при соприкосновении с пищеварительными соками, а именно в первой фазе оказывается воздействие на зерна гранулята и дальше на первичные частицы лекарственных и вспомогательных веществ. Они же, в свою очередь, растворяются в пищеварительных соках и в соответствии со своими свойствами абсорбируются в желудке или тонкой кишке.

Таким образом, распадаемость и растворение таблетки относятся к важным показателям ее качества, так как они связаны с эффективностью терапевтического действия на организм.

**Распадаемость (разрушение)** — это такое состояние таблетки, когда она приобретает мелкодисперсное состояние при соприкосновении с жидкостью.

Факторы, которые влияют на распадаемость таблеток, имеют решающее значение и для процесса абсорбции. К этим факторам относятся: размер частиц, количество и тип разрыхляющих веществ, способ их введения в массу для таблетирования, наличие ПАВ, тип грануляции (или ее отсутствие при прямом прессовании), смачиваемость компонентов таблеточной массы, давление прессования, материал покрытия и т. д.

**Растворение** характеризует процесс высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

Испытание на растворение устанавливает величину скорости перехода лекарственного вещества из лекарственной формы в раствор (скорость растворения) в течение определенного времени.

Тест на скорость растворения незаменим при подборе оптимального состава и параметров технологического процесса получения твердых лекарственных форм.

На растворимость таблеток оказывают влияние следующие факторы: размер частиц, вспомогательные вещества, их соотношение между собой и технологические параметры процесса таблетирования. Установлено, что на растворение в большей степени, чем на распадаемость, влияет подбор вспомогательных веществ и давление прессования.

**Вспомогательные вещества.** Получение таблеток практически невозможно без вспомогательных веществ. В качестве таковых используют: разбавители (наполнители), разрыхлители, связывающие (склеивающие) вещества, антифрикционные (скользящие, смазывающие), красители или

окрашенные материалы, стабилизаторы, пленкообразователи, корригенты. Все эти вещества с биофармацевтических позиций значимы и в различной степени влияют на распадаемость, растворение таблеток и их БД.

**Разбавители (наполнители)** — вещества, которые вводятся в состав таблетлируемых смесей для достижения необходимой массы таблетлируемых препаратов с малым содержанием лекарственных веществ (от 0,001 до 0,01 г). К ним относятся свекловичный и молочный сахара, натрия хлорид, глюкоза, натрия гидрокарбонат, производные целлюлозы и др.

**Связывающие (склеивающие) вещества** вводятся в состав таблеточной массы для обеспечения прочности гранул и таблеток (как правило, для увлажнения при грануляции).

К ним относятся вода, спирт этиловый, сахарный сироп, крахмальный клейстер, растворы ВМС (желатина, поливинилового спирта, метилцеллюлозы и др.).

**Разрыхляющие вещества** способствуют быстрому механическому разрушению (распадаемости) таблетки в желудке или кишечнике при соприкосновении с пищеварительными соками. К ним относятся крахмал и его производные, агар-агар, кислота альгиновая и ее соли, смеси натрия карбоната с кислотами лимонной или виннокаменной, ПАВ — спены, твин-80 и др.

### Методические рекомендации к выполнению работы

После рассмотрения учебных вопросов и инструктажа по технике безопасности студенты выполняют индивидуальные задания по программе УИРС.

#### УИРС

Изучить влияние следующих вспомогательных веществ и технологических факторов на скорость высвобождения натрия гидрокарбоната их таблеток.

Обозначения:

Фактор А – разрыхлитель:

$a_1$  – крахмал,  $a_2$  – сахар,  $a_3$  – натрия хлорид.

Фактор В – скользящее вещество:

$v_1$  – аэросил,  $v_2$  – аэросил + тальк,  $v_3$  – аэросил + кальция стеарат.

Таблица 7

Фактор А	Фактор В		
	$v_1$	$v_2$	$v_3$
$a_1$	$a_1v_1$	$a_1v_2$	$a_1v_3$
$a_2$	$a_2v_1$	$a_2v_2$	$a_2v_3$
$a_3$	$a_3v_1$	$a_3v_2$	$a_3v_3$

Каждый студент (или группы по 2 студента) реализует условия одного из 9 опытов.

#### ТЕХНОЛОГИЯ ТАБЛЕТОК НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА

5,0г порошка натрия гидрокарбоната помещают в ступку, прибавляют разрыхляющее вещество, указанное в плане исследований, в количестве 0,45г и затем опудривают 0,05г скользящего вещества согласно плану исследований. Смесь хорошо перемешивают и прессуют по 1,1г на ручном гидро-прессе ( $D=13\text{мм}$ ,  $\rho=70\text{кг/м}^3$ ) по 3 таблетки для каждой прописи. Каждую таблетку помещают в корзинку прибора для

определения времени распадаемости. Корзинку помещают в стакан с точно отмеренным количеством воды очищенной (200мл), предварительно прогретой на термобане (37°C). Включают прибор и определяют время полного растворения таблеток.

После растворения берут пробу 2мл и тут же ее восполняют водой очищенной. Повторно пробу берут через 15 или 30 минут, в зависимости от времени растворения таблеток. Отобранную пробу доводят водой до 200мл и титруют 0,5н раствором кислоты хлористоводородной в присутствии индикатора метиленового оранжевого. Рассчитывают количество высвободившегося вещества. Из 2-3 определений берут средний результат.

$$Г / \text{сод.} = \frac{K \cdot V \cdot T \cdot 200 \cdot 20}{20,0 \cdot P \cdot 2,0} = \frac{K \cdot V \cdot T \cdot 200}{P \cdot 2,0}, \text{ где}$$

V – объем кислоты, пошедший на титрование;

K – коэффициент;

T – титр;

P – вес таблетки.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

На основании полученных данных студенты проводят сравнение средних значений растворимости таблеток и строят ряд предпочтительности. По окончании работы студенты делают выводы о влиянии природы вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность натрия гидрокарбоната в таблетках.

#### Ситуационные задачи

1. Определить константу скорости растворения  $K_p$  и время полурастворения таблеток амидопирин по 0,5г вещества, если в приборе «вращающаяся корзинка» через 10минут растворения установлено 0,325г, а через 20минут – 0,432г высвободившегося из таблеток вещества.

Ответ:  $K_{cp} = 0,102 \text{мин}^{-1}$ .

$T_{50\%} = 6,79 \text{мин.}$

2. Определить константу скорости растворения и время полурастворения таблеток фенобарбитала по 0,1г вещества, если в приборе «качающаяся корзинка» через 15минут обнаружено 0,0775г, а через 25минут – 0,0917г вещества.

Ответ:  $K_{cp} = 0,099 \text{мин}^{-1}$ .

$T_{50\%} = 7 \text{мин.}$

3. Таблетка эфедрина гидрохлорида содержит 25мг вещества, через 20минут высвободилось 30% действующего вещества. Сделайте заключение о качестве таблеток эфедрина гидрохлорида по тесту растворения, если согласно требованиям через 1час из таблеток должно высвободиться 75% действующего вещества.

Ответ: 31,6%, соответствует.

4. Определить константу скорости растворения и время полурасстворения таблеток фенаcetина, которые содержат по 0,25г вещества, если в приборе «качающаяся корзинка» через 10минут обнаружено 0,21г вещества.

Ответ:  $K_{cp} = 0,176 \text{мин}^{-1}$ .

$T_{50\%} = 3,9 \text{мин}$ .

5. Определить константу скорости растворения и время полурасстворения таблеток папаверина г/хл, содержащих по 0,02г вещества, если в приборе «вращающаяся корзинка» через 20 минут обнаружено 0,018г вещества.

Ответ:  $K_{cp} = 0,085 \text{мин}^{-1}$ .

$T_{50\%} = 8,15 \text{мин}$ .

### ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ №3

Сколько составляет 30% от 25мг вещества?

25мг – 100%

X мг – 30%

$$X = 25 \times 30 / 100 = 7,5 \text{мг}$$

Сколько вещества высвободится через 1 час?

За 20 минут – 7,5мг

За 60 минут – Xмг

$$X = 22,5 \text{мг}$$

Сколько % составляет 22,5мг от 25мг?

25 – 100

22,5 – X

$$X = 90\%$$

Ответ: Таблетки отвечают предъявляемым требованиям, т.к. за 1 час высвободилось более 75% действующего вещества.

## Занятие №5

### Тема: *Прогнозирование сроков годности лекарственных форм*

#### Дидактические цели и мотивация занятия

Обобщить данные литературы о необходимости прогнозирования сроков годности лекарственных форм, знаний различных методов прогнозирования в установлении оптимальных сроков хранения лекарственных форм по внутриаптечным и часто повторяющимся прописям.

Уметь прогнозировать сроки годности лекарственных форм ускоренными методами, проводить сравнительную оценку тароупаковочных материалов и определять оптимальные режимы хранения лекарственной формы.

#### Содержание занятия

##### *Учебные вопросы:*

1. Стабильность лекарственной формы.
2. Факторы, влияющие на стабильность лекарственной формы.
3. Изменения, происходящие в лекарственной форме к процессу хранения.
4. Определение сроков годности лекарственных форм методами «ускоренного старения».
5. Пути повышения сроков годности лекарственных форм.
6. Новые полимерные тароупаковочные материалы и правила их эксплуатации.

Понятие «стабильность» (от латинского *stabilis* – постоянный, неизменный, установившийся) для лекарственного препарата (лекарственной формы) означает неизменность физико-химических, биофармацевтических и фармакотерапевтических свойств.

Понятие «срок годности» - период, в течение которого лекарственный препарат (лекарственная форма) при соблюдении предписанного способа хранения не изменяет своих физико-химических, фармацевтических и фармакотерапевтических свойств.

Соответствующие сроки годности устанавливаются на основе результатов исследования показателей стабильности.

Таким образом, существует тесная взаимосвязь между понятиями стабильности и срока годности лекарственных препаратов (форм).

Причиной уменьшения стабильности и снижения срока годности препаратов и форм являются различные процессы – химические, физические и биологические.

Эта классификация условна, так как в большинстве случаев химические изменения влекут за собой изменения его физических свойств, а воздействие физических факторов вызывают нежелательные химические реакции. В свою очередь биологические явления сопровождаются изменениями как химического, так и физического характера готовых лекарственных препаратов.

К физическим процессам наиболее часто наблюдаемым при хранении лекарств относятся: испарение, расслаивание, сублимация, изменение консистенции, укрупнение частиц дисперсной фазы и др.

Химические процессы происходят в результате таких химических реакций, как гидролиз, омыление, окисление, рацемизация, фотохимические и энзиматические реакции, реже наблюдаются реакции полимеризации, изомеризации, карбоксилирования и др.

Биологические процессы вызывают изменение лекарственных препаратов под влиянием жизнедеятельности микроорганизмов и в большинстве случаев они сопровождаются нежелательными химическими превращениями лекарственных веществ, изменением физических свойств лекарственной формы (препарата).

Изыскания в области стабилизации лекарственных форм, особенно интенсивно проводимые в последнее десятилетие, позволили к настоящему времени выработать различные способы повышения стабильности фармацевтических препаратов и готовых лекарственных препаратов в процессе их получения, транспортировки, хранения и применения.

### **Методические рекомендации к выполнению работы**

После рассмотрения учебных вопросов студенты делятся на 3 бригады. Каждая бригада выполняет практическую работу по одному из трех предложенных методов.

**МЕТОД 1.** Определение сроков годности лекарственных веществ методом «ускоренного старения».

В основе выполнения лабораторной работы лежит «Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств методом «ускоренного старения» при повышенных температурах».

Сущность метода заключается в использовании превышающих средние значения температур хранения (20°C).

При методе «ускоренного старения» рекомендуется использовать следующие предельные температуры экспериментального хранения:

1. Таблетки, капсулы, инъекционные растворы — 60°C;
2. Суппозитории и аэрозоли — 30°C;
3. Другие лекарственные формы — 40°C.

Если температура экспериментального хранения больше или равна 50°C, «ускоренное старение» желательно проводить при двух температурных значениях, отличающихся между собой не менее чем на 10°C.

Лекарственные формы периодически подвергаются проверке на содержание действующего вещества. В таблице 8 приведены показатели периодичности контроля качества лекарственных препаратов в зависимости от температуры экспериментального хранения.

Таблица 8

Периодичность контроля качества лекарственной формы

$(t_{\text{экс}}-t_{\text{хр}})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Периодичность контроля показателей качества	92 сут.	46 сут.	23 сут.	11 сут.	6 сут.	69 час.	34 часа

Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного средства в термостатирующую камеру, а концом его — истечение экспериментального срока хранения, соответствующего трехлетнему или пятилетнему сроку годности, либо когда лекарственное средство перестает удовлетворять требованиям ФС или когда оно признано непригодным к применению по другим показателям, выбранным для контроля качества организацией, проводящей работу по определению сроков годности методом «ускоренного старения».

Предельные сроки экспериментального хранения при различных температурах, соответствующих трех- или пятилетнему сроку годности, представлены в таблице 9.

Таблица 9

Сроки экспериментального хранения

Срок годности	Сроки экспериментального хранения, сутки						
	$(t_{\text{экс}}-t_{\text{хр}})^{\circ}\text{C}$						
	10	20	30	40	50	60	70
3 года	548	274	137	70	35	17	8,6
5 лет	913	456	228	114	57	27	14,3

Срок годности (С) при средней температуре хранения ( $t_{\text{хр.}}$ ) связан с экспериментальным сроком хранения ( $C_{\text{эксп.}}$ ) при повышенных температурах ( $t_{\text{эксп.}}$ ) следующей зависимостью:

$$C = K : C_{\text{эксп.}}, \text{ где}$$

K - коэффициент соответствия, находимый по уравнению:

$$K = \frac{A \cdot (t_{\text{эксп.}} - t_{\text{хр.}})}{10} \quad (1)$$

Величина  $A$  — коэффициент скорости химической реакции.

В таблице 10 приведены значения коэффициента соответствия ( $K$ ) для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения.

Таблица 10

Значения коэффициента соответствия							
$(t_{\text{экс}} - t_{\text{хр}})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
$K$	2	4	8	16	32	63	128

При необходимости температуру хранения  $t_{\text{хр}}$ , позволяющую обеспечить заданный срок годности  $C$ , рассчитывают по формулам, полученным на основании ранее рассмотренных:

$$t_{\text{хр.}} = t_{\text{эксн.}} \frac{10}{\lg A} \cdot \lg \frac{C_{\text{эксн.}}}{C} \quad (2)$$

За максимальную теоретически допустимую температуру хранения принимается температура хранения, при которой срок годности лекарственного средства равен трем годам. Она определяется расчетным путем, исходя из срока годности при  $20^{\circ}\text{C}$ , по формуле (2).

Порядок работы. Бригада студентов из трех человек получает для количественного анализа образцы лекарственной формы, которые хранились в двух термощкафах при температуре, отличающейся друг от друга на  $10^{\circ}\text{C}$ . Образцы лекарственных форм для анализа отбирают через промежутки времени, чаще всего соблюдая периодичность, представленную в табл. 6 Устанавливают время, за которое препарат разлагается на 10%. Полученное значение времени умножают на коэффициент соответствия и находят срок годности при нормальной (комнатной) температуре.

Например. Таблетки аскорбиновой кислоты подвергались термическому воздействию в двух термощкафах. Температура в одном термощкафу была  $60^{\circ}\text{C}$ , во втором -  $50^{\circ}\text{C}$ . Химический анализ показал, что потеря действующего вещества до нижнего предела (на 10%) произошла в первом случае через 50 суток, во втором – 105 суток.

Проводят расчеты:

$$C_1 = 16 \cdot 50 = 800$$

$$C_2 = 8 \cdot 105 = 840$$

Находят среднее время при нормальной температуре:

$$C = \frac{800 + 840}{2} = 820.$$

Ответ. Срок годности таблеток аскорбиновой кислоты при нормальной температуре будет равен 820 суткам.

МЕТОД 2. Определение сроков годности лекарственных форм методом «ускоренного старения» с помощью температурного коэффициента.

При данном методе лекарственные - формы предварительно помещают в два термощафа. Температура в термощафах отличается друг от друга на 10°C. Время нахождения лекарственной формы в термощафе устанавливается индивидуально в зависимости от физико-химических свойств лекарственной формы из расчета, чтобы при минимальной температуре испытания потеря действующего вещества составляла 10%.

Бригада студентов из трех человек исследует выдержанные в термощафе лекарственные формы, подвергая их количественному определению.

Например. Определялся срок годности 5% раствора аскорбиновой кислоты во флаконах под обкатку. Одна серия раствора подвергалась термическому испытанию при 70°C, вторая — 60°C. Для количественного анализа отбирались образцы через каждые 24 часа (эту часть работы выполняет лаборант кафедры). Количественное содержание аскорбиновой кислоты определяют по формуле (3):

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{1} \quad (3)$$

Результаты определения аскорбиновой кислоты представлены на рисунке 7.

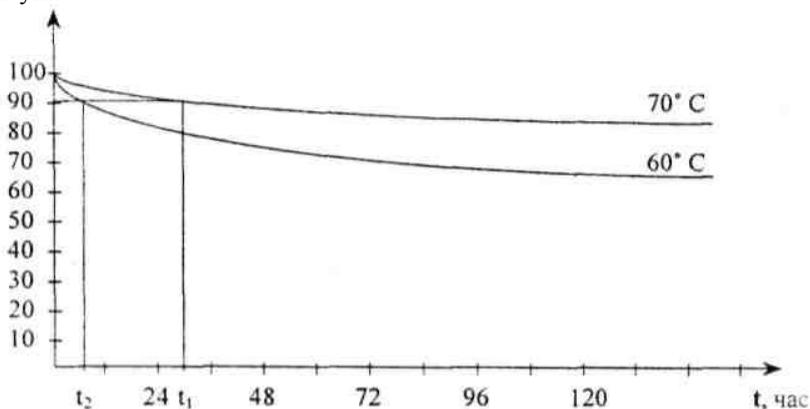


Рис. 7. Изменение содержания аскорбиновой кислоты в процессе испытания при повышенных температурах.

Температурные отношения можно определить графически, нанося на оси ординат концентрацию аскорбиновой кислоты, а на оси абсцисс – время испытания. С произвольного пункта оси ординат проводят прямую линию параллельно оси абсцисс, так, чтобы она пересекала две кривые. Из точек пересечения кривых линий спускают перпендикуляр на ось абсцисс. Затем определяют длину отрезков до точек пересечения, которые выражают через время ( $t_1$  и  $t_2$ ), за которое наступит одинаковое разложение препарата при температурах, отличающихся на  $10^\circ\text{C}$ . Данные представляют в уравнение:

$$Q_{10^\circ} = \frac{t_1}{t_2} = \frac{36}{9,6} = 3,75$$

Умножая на температурный коэффициент  $Q_{10^\circ}$ , который устанавливают экспериментально при расчёте времени разложения лекарственного препарата при повышенной температуре, определяют время, за которое разложится такое же количество препарата при температуре меньше на  $10^\circ\text{C}$ .

Например. Температурный коэффициент реакции разложения 5% раствора аскорбиновой кислоты  $Q_{10^\circ} = 3,75$ . При температуре  $70^\circ$  на протяжении 9,6 часа 10% препарата подлежит разложению. Исходя из вышеизложенных положений, определяют, что разложение 10% препарата наступит :

При температуре  $60^\circ\text{C} = 9,6 \cdot (3,75) = 36$  часов

При температуре  $50^\circ\text{C} = 9,6 \cdot (3,75)^2 = 135$  часов

При температуре  $40^\circ\text{C} = 9,6 \cdot (3,75)^3 = 506$  часов

При температуре  $30^\circ\text{C} = 9,6 \cdot (3,75)^4 = 1898$  часов

При температуре  $20^\circ\text{C} = 9,6 \cdot (3,75)^5 = 7119$  часов

Ответ. При температуре  $20^\circ\text{C}$  разложение 5% раствора аскорбиновой кислоты на 10% произойдет через 7119 часов (296 дней).

**МЕТОД 3. Определение сроков годности лекарственных форм методом «ускоренного старения» с помощью уравнения Аррениуса.**

При данном методе предварительно лекарственные формы помещают в два термощкафа. Температура в термощкафах должна на 10 и более градусов отличаться между собой. Время нахождения лекарственной формы в термощкафах устанавливается индивидуально в зависимости от физико-химических свойств препаратов (эту часть работы выполняет лаборант кафедры). В выдержанных в термощкафах лекарственных формах проверяют количественное содержание лекарственных веществ. Определение проводят в трех повторностях. Параллельно проводят анализ лекарственной формы, хранившейся при комнатной температуре.

Например. Исследовалась стабильность 2% раствора новокаина. Во флаконах под обкатку партия раствора новокаина подвергалась термическому воздействию при температуре 100°C (375°K) на протяжении 720часов. Вторая партия раствора — при температуре 80°C (353°K) на протяжении 960часов. Результаты количественного определения показали следующее:

контрольная серия – 2%,  
 серия, испытанная при 100°C – 1,9%,  
 серия, испытанная при 80°C – 1,94%

Вычисляют потерю действующего вещества в сериях препарата, подвергшегося термической обработке:

при 373°K	2,0 - 100%	
	1,9 - X	X=95%.
при 353°K	2,0 - 100%	
	1,94 - X	X=97%

Предварительными исследованиями установлено, что процесс разложения новокаина в растворе подчиняется уравнению реакции первого порядка. Вычисляют константу скорости реакции при температуре 373 и 353°K, используя уравнение первого порядка:

$$K = \frac{2,303}{t} \times \frac{a}{a-x}$$

В это уравнение подставляют результаты собственных исследований:

$$K_1 = \frac{2,303}{720} \cdot \lg \frac{100}{95} = 0,003198(\lg 100 - \lg 95) =$$

$$0,003198 \cdot (2 - 1,9777) = 0,003198 \cdot 0,0223 = 0,0000713$$

$$K_2 = \frac{2,303}{960} \cdot \lg \frac{100}{97} = 0,002398(\lg 100 - \lg 97) =$$

$$0,002398 \cdot (2 - 1,9868) = 0,002398 \cdot 0,0132 = 0,0000316$$

Вычисление энергии проводят с помощью уравнения:

$$\lg \frac{K_1}{K_2} = \frac{E(T_1 - T_2)}{2,303 \cdot R \cdot T_1 \cdot T_2}$$

$$\lg \frac{0,0000713}{0,0000316} = \frac{E(373 - 353)}{2,303 \cdot 1,987 \cdot 373 \cdot 353}$$

$$E = \lg \frac{0,0000713}{0,0000316} \cdot \frac{60252535}{20} = \lg \frac{0,0000713}{0,0000316} \cdot 30126267 =$$

$$= 30126267 \cdot (5,8531 - 5,4857) = 30126267 \times (-4,1469 + 4,5143) =$$

$$= 0,3674 \cdot 30126267 = 11068,39 \text{ кал/моль.}$$

Теперь необходимо вычислить константу скорости реакции при температуре, при которой будет храниться лекарственная форма при нормальных условиях. Если нет специальных указаний, то определяют константу скорости реакции при комнатной температуре ( $20^\circ\text{C} = 293^\circ\text{K}$ ). Для этого можно воспользоваться константой скорости реакции, вычисленной при повышенной температуре испытания лекарственной формы:

$$\lg \frac{0,0000713}{K_{293^\circ\text{K}}} = \frac{11068,39(373 - 353)}{2,303 \cdot 1,987 \cdot 373 \cdot 293}$$

$$\lg 0,0000713 - \lg K_{293^\circ\text{K}} = \frac{8854712}{50011311}$$

$$\lg K_{293^\circ\text{K}} = \lg 0,0000713 - \frac{8854712}{50011311} = \lg 0,0000713 - 1,7705 =$$

$$= -5,8531 - 1,7705 = -4,1469 - 1,7705 = 6,0826$$

$$\lg K_{293^\circ\text{K}} = 1,21 \cdot 10^{-6}$$

Согласно ГФУ содержание вещества в 1мл раствора должно быть 0,0194-0,0202, т.е. нижний допустимый предел 97%.

Вычисляют время, на протяжении которого произойдёт разложение 2% раствора новокаина до нижнего предела (97%) при температуре  $20^\circ\text{C}$ . Подставляют полученные данные результатов в уравнение первого порядка:

$$t_3 \% = \frac{1,21 \cdot 10^{-6}}{2,303} \times \lg \frac{100}{97} = 1,903 \cdot 10^{-6} \times (\lg 100 - \lg 97) =$$

$$= 1,903 \cdot 10^{-6} (2 - 1,9868) = 1,903 \cdot 10^{-6} \times 0,0132 = 0,0251 \cdot 10^{-6} =$$

$$= 25100 \text{ час.} = 1045,8 \text{ дня.}$$

ОТВЕТ. Срок годности инъекционного раствора новокаина во флаконах под обкатку при  $20^\circ\text{C}$  равен 1045,8дня. Потеря действующего вещества при этом будет составлять 3%.

**Занятие №6**  
**Тема: Семинар**

**Дидактические цели и мотивация занятия**

Закрепить теоретический материал по указанной теме, обобщить знания по методикам установления биологической доступности, методикам установления интенсивности высвобождения и скорости растворения лекарственных веществ из твёрдых и мягких лекарственных форм, охарактеризовать комплекс фармацевтических факторов и установить на конкретных примерах их влияние на показатели фармакокинетики и биологической доступности. Выявить взаимосвязь и взаимообусловленность уровня технологических переменных и биофармацевтических показателей качества лекарственных форм. Знать основы создания твёрдых дисперсий, липосом, транспортных и иммобилизованных лекарственных систем. Уметь определить скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственных форм, вычислить по полученным данным периоды полувысвобождения, коэффициенты высвобождения.

**Вопросы для самоподготовки**

1. Биофармация – одно из основных теоретических направлений технологии лекарственных форм. Роль отечественных ученых в становлении биофармацевтических представлений.
2. Понятия о «терапевтической неэквивалентности» лекарственных средств. Биофармацевтические термины.
3. Определение понятия фармацевтической доступности. Параметры фармацевтической доступности.
4. Фармацевтические факторы. Определение, значение.
5. Влияние степени дисперсности лекарственных веществ и применяемых в производстве порошков вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность, безвредность и стабильность лекарственных средств.
6. Приборы и методы определения параметров фармацевтической доступности. Принцип работы приборов Resomat-1, Resomat-2, Sartorius.
7. Биологическая доступность. Понятие абсолютной и относительной биологической доступности.
8. Методы оценки биологической доступности. Определение константы всасывания лекарственных веществ в организме.
9. Характеристика влияния переменных факторов на параметры биологической доступности.

10. Факторы влияющие на растворимость лекарственных веществ. Пути повышения растворимости труднорастворимых веществ.
11. Солюбилизация. Механизм солюбилизации.
12. Характеристика поверхностно – активных веществ (ПАВ). Ассортимент ПАВ, применяемых в фармацевтической технологии и в производстве косметических средств.
13. Определение биофармацевтических факторов и их значение в повышении эффективности и качества лекарственных препаратов.
14. Роль вспомогательных веществ в технологии мягких лекарственных форм. Влияние природы вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность мягких лекарственных форм.
15. Значение технологических процессов при приготовлении лекарственных форм и их влияние на фармацевтическую и биологическую доступность веществ в мазях.
16. Новые вспомогательные вещества в технологии мазей. Биофармацевтическая оценка мазей как лекарственной формы.
17. Транспорт лекарственных веществ в организме.
18. Механизмы всасывания лекарственных веществ. Строение и характеристика мембран.
19. Всасывание лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте, прямой кишке, мышцах, в лёгких и через кожу. Факторы, влияющие на всасывание.
20. Распределение и метаболизм веществ в организме. Влияние фармацевтических факторов на транспорт лекарственных веществ в организме.
21. Влияние вида лекарственной формы и пути ее введения на терапевтическую эффективность лекарственных веществ.
22. Характеристика трехфакторного и динамического методов определения скорости высвобождения лекарственных веществ.
23. Ректальные лекарственные форм и методы их биологической оценки.
24. Основы создания и биофармацевтическая оценка детских и возрастных лекарственных форм.
25. Лекарственные формы, приготовленные с использованием мицеллообразования. Наночастицы.
26. Липидные микросферы как разновидность наночастиц. Строение и применение.
27. Ниосомы – лекарственная форма, приготовленная на основе «обратной солюбилизации».
28. Строение, классификация липосом.
29. Методы получения липосом.
30. Пути введения и применения липосом в фармацевтической технологии и в косметологии.

31. Ректальные лекарственные формы и методы их биофармацевтической оценки.
32. Стабильность лекарственной формы.
33. Факторы, влияющие на стабильность лекарственной формы.
34. Изменения, происходящие в лекарственной форме к процессе хранения.
35. Определение сроков годности лекарственных форм методами «ускоренного старения».
36. Пути повышения сроков годности лекарственных форм.
37. Новые полимерные тароупаковочные материалы и правила их эксплуатации.







