


<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Методические указания</p>		

**МАРКЕВИЧ М.П.**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**  
**по организации и проведению практических занятий и самостоятельной работы**  
**студентов по дисциплине «Биофармация»**  
**по специальности: 33.05.01. – «Фармация» (уровень специалитет)**

**УЛЬЯНОВСК - 2020**

УДК 615.1 (076)  
ББК 52.82 я7  
М 25

РЕЦЕНЗЕНТ: **Берхеева М.Г.** – заместитель генерального директора, начальник управления организации фармацевтической деятельности ОА «Ульяновск Фармация»

**М 25** Маркевич М.П. **«Методические указания по организации и проведению практических занятий и самостоятельной работы студентов по дисциплине «Биофармация».** – Учебное пособие – г. Ульяновск. – 2020 год. – 27 с.  
ISBN 9965-19085-2

Целью настоящего руководства к практическим занятиям является оказание помощи студентам в организации и выполнении практической части занятия; закрепление предварительной теоретической подготовки студента; самостоятельной работы; накопление навыков и опыта в проведении биофармацевтических исследований лекарственных препаратов для решения конкретных задач практической фармации.

Методические указания рекомендованы к использованию в учебном процессе решением Ученого совета Института медицины, экологии и физической культуры протокол №10/220 от 22 июня 2020 г.

© М.П. Маркевич, 2020 г.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 1-2**

**ТЕМА:** Влияние физического состояния (степени измельчения) лекарственных веществ на скорость их высвобождения из лекарственных форм в опытах «in vitro».

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Термин «Физическое состояние» лекарственных и вспомогательных веществ охватывает всю совокупность физических свойств веществ, обуславливающих интенсивность процессов растворения, фазового перехода, всасывания и т.д., то есть процессов, зависящих от поверхностных свойств веществ. Наиболее существенными из них являются полиморфизм и дисперсность лекарственных веществ, так как именно они значительно влияют на свойства лекарства и их фармакотерапевтическую эффективность. Представляется актуальным знать и учитывать влияние степени дисперсности лекарственных веществ при приготовлении лекарств, обладающих максимальной терапевтической эффективностью.

**ЦЕЛЬ:** Уметь пользоваться методами «in vitro» для определения влияния физического состояния лекарственных веществ (полиморфизма, степени дисперсности) на скорость их высвобождения из лекарственных форм. Для этого:

### **студент должен знать:**

- физико-химические свойства лекарственных веществ;
- способы приготовления лекарственных форм с учетом физико-химических свойств входящих ингредиентов;
- методы определения скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм в опытах «in vitro», применяемые методики, используемые приборы.

### **студент должен уметь:**

- проводить биофармацевтические исследования по определению влияния физического состояния (степени дисперсности и др.) лекарственных веществ на скорость их высвобождения из лекарственной формы в опытах «in vitro»;
- правильно проводить в опытах «in vitro» методику определения скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы методом прямой диффузии в агаровые пластинки (заранее готовить агаровые пластинки, проводить эксперимент);
- правильно проводить в опытах «in vitro» методику определения скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы методом диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому (правильно собирать установку, проводить эксперимент);
- строить на основании полученных результатов графики зависимости скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм от их физического состояния;
- статистически обрабатывать полученные результаты;
- делать выводы о влиянии такого фармацевтического фактора, как физическое состояние лекарственного вещества, на скорость и полноту высвобождения препарата из лекарственной формы.

## **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

Установить влияние степени дисперсности (измельчения) стрептоцида на процесс высвобождения его из мазей методом «агаровых пластинок» и диализа через полупроницаемую мембрану.

Изучение влияния степени измельчения вещества на процесс всасывания возможно для мазей или суппозиторий, приготовленных на одной и той же основе, с использованием фракций лекарственного вещества, величина частиц которых заметно отличается.

**ЗАДАНИЕ 1.** Приготовить агаровые пластинки с реактивом Эрлиха в чашках Петри для проведения опыта «in vitro» методом прямой диффузии. Для этого необходимо предварительно приготовить агаровый гель.

### **Методика приготовления геля и агаровых пластинок**

Агаровый гель 5% концентрации готовят в предварительно старированном стеклянном сосуде с плотно закрывающейся крышкой. Изрезанный агар заливается дистиллированной водой и оставляется на 30 минут для набухания. Набухший агар нагревается до кипения, доводится до необходимой массы.

Приготовленный таким образом агаровый гель (рис.1) разливается в чашки Петри (1) с горизонтальной поверхностью дна (диаметр 98-100 мм, высота 20 мм), которые расставляются на столе, предварительно выверенном по горизонтальному уровню. Агар (2) разливается в чашки двумя порциями по 10 и 15 мл. После застывания первой порции агара на ее поверхность в каждую чашку помещают 3 металлических цилиндра (3) (или стеклянных с наружным диаметром 8 мм и высотой до 10 мм) и заливают второй слой агарового геля. После застывания агара цилиндрики осторожно

вынимают. Образовавшиеся углубления (4) предназначены для помещения в них во время опыта по 1 капле реактива Эрлиха и исследуемых образцов.

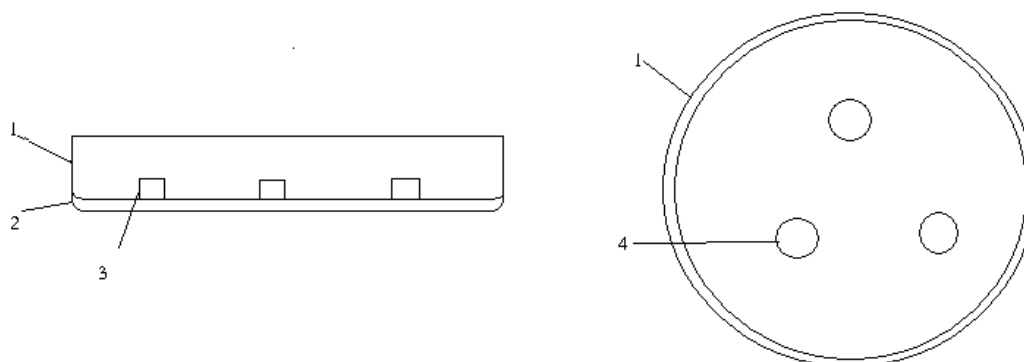


Рисунок 1.

Примечание: состав 5% реактив Эрлиха:

п-диметиламинобензальдегида	0,5 г
кислоты хлористоводородной концентрированной	по 15 мл
этанола 95%	
н-бутанола	90 мл.

**ЗАДАНИЕ 2.** Приготовить следующие мази для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vitro» по определению влияния степени измельчения лекарственного вещества на скорость его высвобождения из лекарственной формы:

**Мазь стрептоцида 10% № 1** – диаметр частиц препарата 0,1 мм.

Технология: стрептоцид измельчают в присутствии спирта этилового 96% (на 1,0 - 10 кап.), затем смешивают с частью расплавленного вазелина, интенсивно перемешивая, постепенно при перемешивании добавляют остальную часть вазелина. Мазь перемешивают до однородности.

**Мазь стрептоцида 10% № 2** – диаметр частиц препарата 0,38 мм.

Технология: стрептоцид измельчают до однородности и постепенно при перемешивании вводят вазелин. Мазь перемешивают до однородности.

**ЗАДАНИЕ 3.** Определить влияние степени измельчения лекарственного вещества на скорость высвобождения его из мази методом прямой диффузии в агаровые пластинки в опытах «in vitro».

Методика: Мази, содержащие лекарственное вещество с различной степенью дисперсности, помещают в лунки двух чашек с агаром. Чашки нумеруют или указывают степень измельчения. Мазь в лунки переносят с помощью стеклянной палочки в достаточном количестве. Чашки помещают в термостат с температурой 37°C.

Лекарственное вещество, высвобождаясь из мази, диффундирует в агаровый гель, образуя с реактивом окрашенную зону. Через 30, 60 и 90 минут с помощью линейки измеряют диаметр окрашенной зоны. В случае необходимости (при образовании эллипса) измеряют больший и меньший диаметр и определяют среднее значение диаметра окрашенной зоны.

Результаты записывают в таблицу № 1.

Таблица № 1

Лекарственная форма	Диаметр окрашенной зоны, мм		
	30 мин	60 мин	90 мин
Мазь № 1			
Мазь № 2			

По полученным результатам (диаметру окрашенных зон) построить графики зависимости и сформулировать выводы о влиянии степени дисперсности стрептоцида на скорость его высвобождения из мазей.

**ЗАДАНИЕ 4.** Определить влияние степени дисперсности препарата на скорость высвобождения его из мази методом диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому в опытах «in vitro».

Для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей используют метод диализа, при котором лекарственное вещество из мазевой основы диффундирует в среду, отделенную полупроницаемой мембраной. В качестве мембраны используют различные материалы: целлофан,

яичную оболочку, слепую кишку ягненка, брюшину рогатого скота и др. В качестве диализной среды применяют воду очищенную, физиологический раствор, плазму крови.

**Методика проведения диализа:** Прибор для диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому (рис. 2) представляет собой стеклянную трубку длиной 15 см, открытую с обеих сторон, сечением  $10 \text{ см}^2$ , на один конец которой крепят целлофановую мембрану. Диализную трубку с мембраной опускают на глубину 2-3 мм в термостойкий сосуд, содержащий 50 мл дистиллированной воды. После достижения температуры  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  на целлофановую мембрану опускают образцы мазей (около 1,0 г).

Пробы диализата берут через 30, 60, 90, 120 и 150 минут от начала опыта. В каждом случае отбор пробы производят с помощью пипетки с немедленным восполнением взятого количества чистым растворителем в диализаторе, объем каждой пробы равен 5 мл. Определение содержания стрептоцида в пробах проводят нитритометрическим титрованием.

В настоящее время определение скорости растворения (высвобождения) препаратов введено в Фармакопею США (USP XVIII) и Национальный формуляр (NF XIII).

Прибор для определения скорости растворения (рис. 3), представляет собой трехгорлый сосуд из пластмассы емкостью 1 л. В один из тубусов (1) вводят термометр, в другой (2) - стеклянную трубку для взятия проб и их комплексирования, а в третий (3) - основную деталь прибора - цилиндрическую корзинку (4) высотой 3,6 см и диаметром 2,5 см, сделанную из нержавеющей стали в виде сетки с отверстиями диаметром 0,35 мм. Корзинка насажена на ось мотора (5).

В сосуд наливают растворяющую среду (750-900 мл), в качестве которой в зависимости от природы препарата используют дистиллированную воду, раствор хлористоводородной кислоты различной концентрации, буферные растворы и т.д. Исследуемую лекарственную форму помещают в цилиндрическую корзинку, которую устанавливают на расстоянии 2 см от дна сосуда. Температуру растворяющей среды во время опыта поддерживают постоянной ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ). Скорость вращения корзинки в среде регулируют с точностью  $\pm 5\%$ , она составляет от 25 до 200 об/мин в зависимости от свойств препаратов. Через установленные интервалы времени отбирают для анализа пробы по 2-3 мл для определения содержания лекарственного вещества. Взятый объем растворителя тотчас же восполняют новым. Исследуемая лекарственная форма соответствует требованиям на скорость высвобождения в том случае, если за установленные интервалы времени из нее перешло в раствор требуемое количество лекарственного препарата.

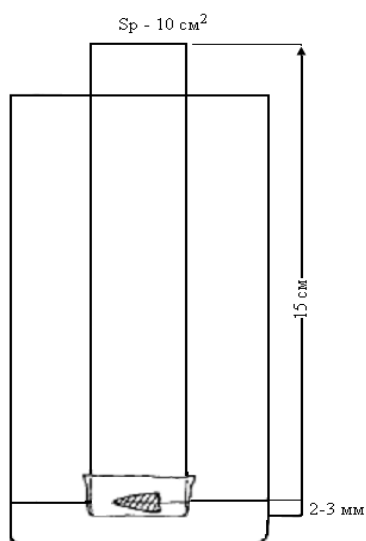


Рисунок 2.

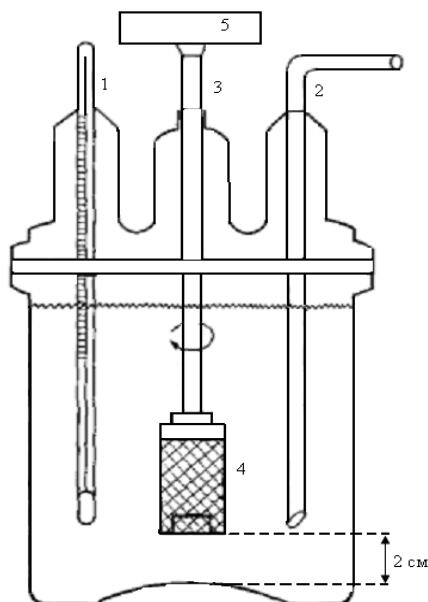


Рисунок 3.

#### **Методика определения количественного содержания стрептоцида в диализате нитритометрическим титрованием**

5 мл отобранного диализата помещают в коническую колбу на 50 мл, добавляют 5 мл разведенной кислоты соляной. К раствору прибавляют 30 мл воды очищенной, 0,5 г калия бромид и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита в присутствии 2 капель раствора тропеолина 00 и 1 капли раствора метиленового синего до изменения окраски от красно-фиолетовой до голубой.

1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,01732 г стрептоцида.  
 Параллельно проводят контрольный опыт.  
 Количество стрептоцида рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \times V \times КП}{V_1} + Y, \quad \text{где:}$$

X - кол-во высвободившегося лекарственного вещества в г.;  
 T - титр 0,1 М раствора натрия нитрита;  
 V - кол-во 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование стрептоцида в мл;  
 V<sub>1</sub> - кол-во диализата, отобранного для пробы, мл;  
 КП - поправочный коэффициент, равный 1;  
 Y - содержание стрептоцида в ранее отобранном диализате, г.

Полученные в эксперименте результаты внести в таблицу № 2 и построить графики зависимости скорости высвобождения препарата из мази от степени дисперсности, сделать выводы.

**Таблица № 2**

Мазь	Количество высвободившегося стрептоцида, г				
	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут	150 минут
Мазь №1					
Мазь №2					

**Ситуационные задачи:**

Как может влиять степень измельчения лекарственных веществ на их терапевтическую эффективность:

- для сульфадимезина при обычном его измельчении и микронизации?
- для ацетилсалициловой кислоты при обычном измельчении и микронизации в 30 раз?
- для лекарственных веществ фуранового ряда (фурадонин) при обычном измельчении и при их микронизации?
- для кальциферола при измельчении его частиц до 10 мкм (микронизации) и обычном измельчении (до 100 мкм)?
- для антибиотиков (эритромицин) при обычном измельчении и при их микронизации?

**Контроль усвоения материала:**

- Биофармация как научное направление и ее значение при разработке состава и технологии лекарственных форм. Основная задача биофармации.
- Предпосылки возникновения биофармации как науки. Основные направления биофармацевтических исследований.
- Понятие о терапевтической неадекватности. Причины, вызывающие ее.
- Общие понятия о терапевтическом действии и терапевтической эффективности.
- Понятия о химических эквивалентах, биологических эквивалентах, терапевтических эквивалентах.
- Фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность лекарств.
- Физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ в лекарственных формах и его влияние на скорость высвобождения и всасывания препаратов.
- Степень измельчения как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность и стабильность лекарства.

**ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 3**

**ТЕМА:** Влияние физического состояния (полиморфизма) лекарственных веществ на скорость их всасывания в организм в опытах «in vivo».

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Физическое состояние лекарственного вещества, в частности полиморфной модификации, является одним из важнейших факторов, влияющих на растворимость его в биологических жидкостях и, соответственно, на кинетику всасывания, а также на терапевтическую эффективность препарата. Поэтому представляется актуальным уметь определять влияние полиморфной модификации лекарственного вещества на его кинетику в организме с целью повышения эффективности и снижения побочного, нежелательного действия лекарства.

**ЦЕЛЬ:** Освоить методики определения влияния физического состояния (полиморфизма) лекарственного вещества на скорость его всасывания в организм в опытах «in vivo». Для этого:

**студент должен знать:**

- основные группы фармацевтических факторов, влияющих на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы и скорость их всасывания в организм;
- влияние физического состояния (полиморфизма) лекарственных веществ на скорость их высвобождения из лекарственной формы;
- определение биологической доступности (БД) – как критерия оценки терапевтической эффективности лекарства, ее виды (абсолютная и относительная БД);
- методы определения скорости всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo», применяемые методики, используемые приборы;

**студент должен уметь:**

- рассчитывать дозу препарата для введения животному;
- проводить биофармацевтические исследования по определению скорости всасывания лекарственного вещества в опытах «in vivo» с использованием однократной дозы препарата;
- правильно вводить исследуемые лекарственные формы лабораторным животным;
- правильно отбирать пробы биологических жидкостей (крови из хвостовой вены, мочи) для анализа;
- владеть методикой определения количественного содержания лекарственных веществ в биологических жидкостях.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

**ЗАДАНИЕ 1.** Определить в опытах «in vivo» влияние полиморфной модификации лекарственного вещества на скорость всасывания лекарственных веществ в организм.

**Примечание:** Объектами исследования являются два препарата инсулина – цинк-инсулин аморфный и цинк-инсулин кристаллический, широко используемые в медицинской практике при сахарном диабете. Они являются полиморфными модификациями одного и того же вещества.

**Методические рекомендации к выполнению задания**

В эксперименте используется 3 белые крысы примерно одинаковой массы после 18-часового голодания.

У животных необходимо определить исходную концентрацию глюкозы в крови. После этого двум животным подкожно вводят соответственно цинк-инсулин аморфный и цинк-инсулин кристаллический в дозе 1,0 ЕД/кг. Третье животное является контрольным. После введения препарата определение глюкозы в крови животных проводят через 1, 2 и 3 часа от начала опыта.

**Методика фотоколориметрического определения количественного содержания глюкозы в крови**

В специальную пробирку для центрифуги помещают 1,5 мл 3% раствора трихлоруксусной кислоты и вносят на внутреннюю стенку этой пробирки 0,1 мл крови, взятой из хвостовой вены белой крысы. Смесь взбалтывают и центрифугируют в течение 10 минут при 3000 об./мин. Затем в обычную химическую пробирку помещают 1 мл центрифугата и добавляют 1,5 мл ортотолуидинового реактива. Пробирку со смесью встряхивают и помещают на 10 минут в кипящую водяную баню, после чего охлаждают под струей холодной воды, оптическую плотность раствора измеряют с помощью ФЭК-56 ПМ при красном светофильтре № 8 (длина волны 600-650 нм) в кювете с толщиной слоя жидкости 5 мм. В качестве раствора сравнения используют ортотолуидиновый реактив.

Концентрацию глюкозы в крови (моль/мл) определяют по калибровочному графику, построенному с использованием стандартного раствора глюкозы или по данным, приведенным в Приложении № 1.

**Построение калибровочного графика**

Для построения калибровочного графика используют стандартный раствор глюкозы с концентрацией 55,50 ммоль/мл. В мерные колбы на 100 мл помещают 8, 10, 20, 30, 40 мл стандартного раствора глюкозы и доводят до метки 0,2% раствором бензойной кислоты. Полученные рабочие стандартные растворы содержат соответственно 4,44; 5,55; 11,10; 16,65 и 22, 20 ммоль/мл глюкозы. Далее поступают, как указано выше.

Полученные в эксперименте данные заносят в таблицу № 3, и на их основании строят кривые динамики уменьшения концентрации глюкозы в крови подопытных животных (по оси абсцисс откладывают время, по оси ординат – концентрацию глюкозы в крови, ммоль/мл), делают выводы.

Таблица № 3

Концентрация глюкозы в крови белых крыс после введения препаратов инсулина в дозе 1 ЕД/кг

№ п/п	Масса животного, кг	Препарат	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/мл			
			Исходная	1 час	2 часа	3 часа
1	0,200	-				
2	0,200	Ц-И аморфный				
3	0,200	Ц-И кристаллич.				

Примечание: В настоящее время отечественными и зарубежными фармацевтическими фирмами широко используются разработанные специально приборы для опытов «in vitro», в которых автоматически определяется скорость растворения препарата через заданные интервалы времени. Преимуществом этих приборов является то, что для проведения исследований в них создаются условия, близкие к условиям ЖКТ. В приборах такого рода одновременно большое внимание уделяется имитации условий всасывания препарата, которые имеют место в живом организме.

Так, для проведения исследований с целью определения БД лекарств в опытах «in vitro» предложены приборы «Сарториус», «Резомат-1», «Резомат-2».

Так, прибор «Резомат-1» состоит из камеры растворения, в которой водная фаза находится в гидростатическом равновесии с липидным растворителем – хлороформом. Значение рН водной фазы изменяется от 1,2 до 7,8. Это позволяет имитировать значение рН разных отделов ЖКТ, а липидный растворитель – всасывание через липоидные мембраны слизистой оболочки. Исследуемую лекарственную форму вносят в водную фазу. Лекарственное вещество из лекарственной формы непрерывно высвобождается в водную фазу, растворяется, затем под действием осмотического давления проникает через специальный фильтрующий материал и вступает в контакт с липидной фазой. Содержание лекарственного вещества в той и другой фазе характеризует процессы его высвобождения, растворения и всасывания. Распределение лекарственного вещества в фазах ускоряется за счет быстро вращающегося пограничного слоя с помощью магнитной мешалки. Увеличение концентрации препарата в липидной фазе соответствует приблизительно прогрессирующему всасыванию и непрерывно или через заданные интервалы времени определяется спектрофотометрически. При отборе пробы раствор постоянно пополняется чистым растворителем. В связи с постоянным переходом препарата из водной фазы в хлороформную первая фаза (водная) сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания аналогичного препарата из раствора в желудочно-кишечном тракте человека. Постепенное изменение величины рН водной фазы имитирует аналогичные показатели в ЖКТ при движении лекарства из желудка в двенадцатиперстную кишку и даже в тонкий кишечник.

Прибор «Резомат-2» работает по принципу принудительной конвекции растворяющей среды с постоянным удалением из нее растворенного лекарственного вещества. Этот прибор, благодаря применению специальной полупроницаемой липидной мембраны (в качестве фильтрующего материала), еще в большей степени позволяет имитировать процесс абсорбции лекарственных веществ.

Фирма «Сарториус» – второй крупнейший производитель фармацевтической продукции в Германии – выпускает установку, включающую две модели (рисунок 1, стр. 59). В первой модели (I) (рисунок 2) этой установки изучают скорость растворения (высвобождения) лекарственного вещества из твердых лекарственных форм (таблеток, драже). Для этого моделируют условия функционирования ЖКТ. В первой модели имеются 2 камеры (1), находящийся в них искусственный желудочный сок (рН 1,2) через 30 минут превращают в искусственный кишечный сок (рН 6,5). Соответственно рН искусственного кишечного сока в камере можно непрерывно менять в течение эксперимента до рН 7,8. Во время опыта камеры с искусственным пищеварительным соком, исследуемой лекарственной формой и определенным числом полиакриловых шариков (2) вращаются вокруг своей оси (скорость вращения – 1,2 об./мин.), имитируя тем самым перистальтические движения желудка и кишечника. Камеры имеют впускные трубки (3), по которым из специального сосуда поступает искусственный желудочный сок. По выходным трубкам (4), ведущим от камер к сборнику образцов (5), в приготовленные пробирки (объемом 5 мл, 7,5 мл или 10 мл) через заданные промежутки времени с помощью шприцев (6) поступают образцы желудочного сока с высвободившимся лекарственным препаратом. При этом объем искусственного пищеварительного (желудочного или кишечного) сока поддерживается в камерах постоянным с помощью впускных



трубок. В одну камеру помещают исследуемую лекарственную форму, в другую – стандартную лекарственную форму, чтобы получить сравнимые результаты при равных условиях проведения опыта. Так как нормальная температура тела  $36,6^{\circ}\text{C}$ , то в камерах модели температура термостатически регулируется.

После истечения заданного в опыте времени, например, через 30 минут, впускные трубки переключаются на сосуд с искусственным кишечным соком. При этом условия отбора проб снова регулируются с помощью регуляторов (7) и клавиш режима (8), чтобы соответствовать скорости высвобождения лекарственного препарата из лекарственной формы в пищеварительном соке кишечника. Опыт продолжается до тех пор, пока не будет проведен значительный отбор образцов. Затем концентрация активного компонента (лекарственного препарата) в пробирках определяется подходящим аналитическим методом (например, спектрофотометрия и др.) и подсчитывается скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

Моделирующее устройство «Растворение и высвобождение» (I) данной установки имеет главное преимущество инструментального метода – многократность отбора проб.

Вторая модель (II) (рисунок 3) – модель всасывания – состоит из диффузионной камеры с двумя отсеками, разделенными липоидным барьером. В качестве липоидного барьера используют специальный полупроницаемый мембранный фильтр (1). Фильтр состоит из инертной основы (мембранный фильтр «Сарториус»), поры которой заполнены жидкой липидной фазой соответствующего состава и определенным значением pH. Установка снабжена двумя типами фильтров: для изучения всасывания лекарства в желудке и кишечнике. В один из отсеков (2) помещают 100 мл искусственного желудочного или кишечного сока, в котором растворяется лекарственное вещество из исследуемой лекарственной формы, в другой отсек заливают 100 мл искусственной плазмы (pH 7,5). Переход растворившегося лекарственного вещества из отсека с искусственным пищеварительным соком в отсек с искусственной плазмой крови осуществляется через фильтр (1). Из отсека с искусственной плазмой через заданные промежутки времени производится отбор проб в пробирки, которые затем отправляются на соответствующий анализатор (например, спектрофотометр и др.). Объем искусственной плазмы в отсеке автоматически поддерживается на постоянном уровне.

Важным преимуществом прибора фирмы «Сарториус» является то, что липоидный барьер обладает по отношению к лекарствам проницаемостью, имитирующей «пассивную» диффузию в желудочных и кишечных слизистых оболочках. В ходе диффузии препарата в искусственную плазму определяют константу скорости диффузии, которая пропорциональна скорости всасывания.

Благодаря наличию двух моделей установка фирмы «Сарториус» позволяет определить скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества из твердой лекарственной формы (то есть фармацевтическую доступность), а также скорость его растворения и всасывания (то есть прогнозируемую биологическую доступность лекарства).

Еще раз следует подчеркнуть, что любой метод и прибор ценны только тогда, когда они дают результаты, коррелирующие с результатами, полученными в опытах «in vivo».

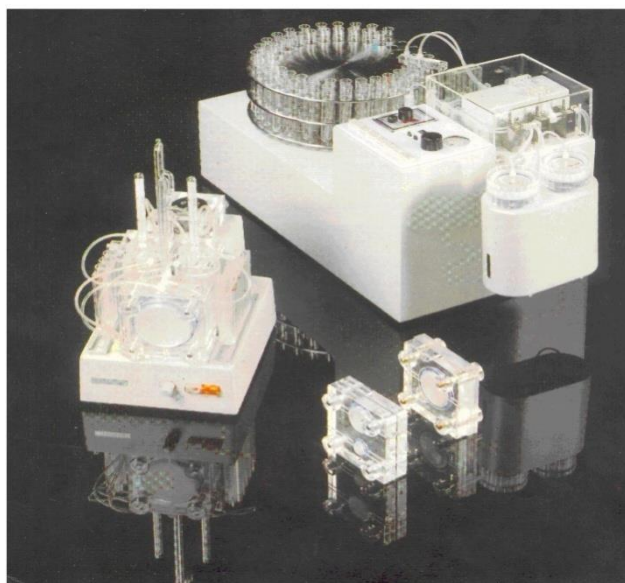


Рисунок 1. Общий вид установки «Сарториус»

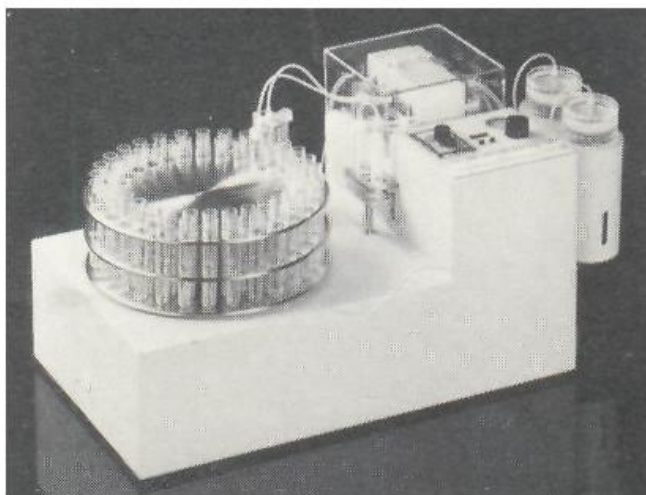


Рисунок 2. Модель I – «Растворение и высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы»

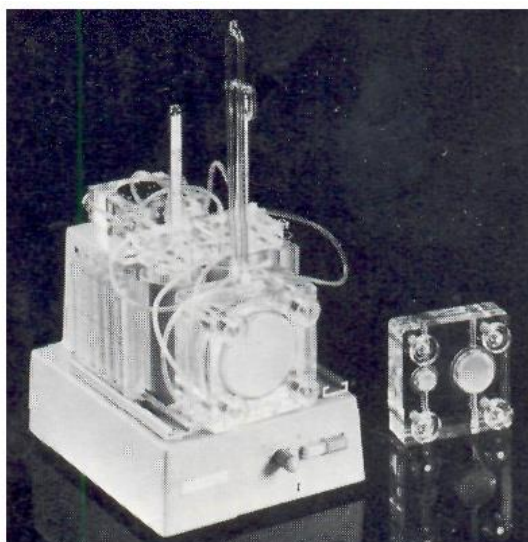


Рисунок 3. Модель II – «Всасывание лекарственного вещества в кровь»

***Ситуационные задачи:***

Как влияет полиморфизм препаратов на их терапевтическую эффективность в организме:

- а) при применении в одинаковых лекарственных формах в равных дозах метастабильной и стабильной полиморфных модификаций рибофлавина?
- б) при применении в одинаковых лекарственных формах в равных дозах двух разных полиморфных модификаций преднизолона?
- в) при применении в одинаковых лекарственных формах в равных дозах двух разных полиморфных модификаций цинк-инсулина (аморфной и кристаллической)?

***Контроль усвоения материала:***

1. Понятия о химических эквивалентах, биологических эквивалентах, терапевтических эквивалентах.
2. Основные этапы транспорта лекарства в организме. Их краткая характеристика.
3. Полиморфизм. Общее понятие. Факторы, влияющие на возникновение полиморфных модификаций лекарственных веществ. Возможность управления ими.
4. Влияние полиморфизма лекарственных веществ на процесс их всасывания – основной этап фармакокинетики.
5. Использование полиморфных модификаций лекарственных веществ с целью создания лекарственных форм, обладающих различной биологической доступностью.

6. Степень дисперсности препаратов как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность и побочное действие лекарства. Возможность управления этим фактором.
7. Понятие полиморфизма. Причины возникновения различных полиморфных модификаций веществ.
8. Полиморфизм как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность и стабильность лекарства.

#### **ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 4-5**

**ТЕМА:** Влияние природы и количества вспомогательных веществ в лекарственной форме на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы в опытах «in vitro»

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Природа и количество вспомогательных веществ оказывают наиболее существенное влияние на стабильность лекарственной формы и скорость высвобождения из нее препарата. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного эффекта лекарственного препарата. Выбор вспомогательных веществ должен проводиться на научной основе. Представляется актуальным освоить методики определения влияния вспомогательных веществ в опытах «in vitro» на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vitro» для определения влияния фармацевтических факторов на полноту и скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы. Для этого:

**студент должен знать:**

- основные группы фармацевтических факторов;
- составы основ для приготовления мазей;
- влияние природы на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы и возможности управления этим фактором;
- влияние количества вспомогательных веществ на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы и возможности управления этим фактором;

**студент должен уметь:**

- готовить суспензионные мази на различных основах;
- оценить качество приготовленной лекарственной формы;
- правильно готовить агаровые пластинки в чашках Петри;
- правильно осуществлять методику опыта «in vitro»: прямая диффузия лекарственного вещества из лекарственной формы в агаровые пластинки;
- правильно собирать и готовить установку для проведения диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому;
- осуществлять методику опыта «in vitro»: диализ лекарственного вещества из лекарственной формы через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому;
- проводить нитритометрическое титрование для определения количественного содержания препарата в диализате;
- проводить спектрофотометрическое (фотоколориметрическое) определение количественного содержания препарата в диализате;
- строить кривые динамики высвобождения лекарственного вещества из мазей в зависимости от природы мазевой основы;
- делать правильные выводы о влиянии заданных фармацевтических факторов на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

#### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

Установить влияние природы вспомогательных веществ на скорость высвобождения лекарственных веществ из мазей методом "агаровых пластинок".

**ЗАДАНИЕ 1.** Приготовить агаровые пластинки в чашках Петри для проведения опыта «in vitro» методом прямой диффузии в агаровые пластинки. (см. методику в работе № 1).

**ЗАДАНИЕ 2.** Приготовить следующие мази для выполнения на занятие экспериментальной работы в опытах «in vitro» по определению влияния природы вспомогательных веществ на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы:

**Мазь стрептоцида 10% № 1** - на эмульсионной основе.

Состав основы: Эмульгатора Т-2 - 10 ч.

Вазелина - 60 ч.

Воды очищенной - 30 ч.

**Технология:** В фарфоровой чашке на водяной бане расплавляют эмульгатор Т-2, затем сплавляют с вазелином. Вода нагревается до 60-70°C и при перемешивании тонкой струей добавляется к сплаву. Смесь охлаждают, перемешивая до получения однородной сметанообразной массы. Стрептоцид измельчается в присутствии спирта этилового (размер частиц 0,1 мм). Часть основы, примерно равная количеству вещества, подплавляется и тщательно смешивается со стрептоцидом, затем добавляется остальная основа по частям и готовая масса перемешивается до охлаждения и однородности.

**Мазь стрептоцида 10% № 2** - на водорастворимой основе (гель метилцеллюлозы)

Состав основы: Метилцеллюлозы - 4 ч.

Глицерина - 10 ч.

Воды очищенной - 86 ч.

**Технология:** Порошок ВМС (метилцеллюлоза или натрий метилцеллюлоза) заливают половинным количеством нагретой до 70°C воды очищенной, а затем через 30-40 минут к образовавшемуся гелю добавляют остальное количество воды и глицерина. Стрептоцид измельчается в присутствии спирта этилового (размер частиц 0,1 мм). Часть основы, примерно равная количеству вещества, подплавляется и тщательно смешивается со стрептоцидом, затем добавляется остальная основа по частям и готовая масса перемешивается до охлаждения и однородности.

**ЗАДАНИЕ 3.** Определить в опытах «in vitro» (методом прямой диффузии в агаровые пластинки) влияние на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы природы вспомогательных веществ для приготовленных мазей:

Для выполнения задания студенты должны:

- поместить образцы (примерно по 1,0 г) приготовленных мазей в лунки агаровых пластинок, закрыть чашки Петри крышками и поставить их в термостат, нагретый до постоянной температуры 37±0,5°C (в лунки предварительно вносят пипеткой по 1 капле реактива Эрлиха);
- измерять диаметр окрашенной зоны, показывающий степень высвобождения (прямой диффузии) препарата из образца мази через 30, 60 и 90 минут от начала опыта;
- полученные в эксперименте результаты внести в таблицу № 4 и построить графики зависимости скорости высвобождения препарата (по диаметру окрашенных зон) из мази от природы вспомогательных веществ (состава мазевой основы), сделать выводы.

**Таблица № 4**

Лекарственная форма	Диаметр окрашенной зоны, мм		
	30 мин	60 мин	90 мин
Мазь № 1			
Мазь № 2			

**ЗАДАНИЕ 4.** Определить влияние природы вспомогательных веществ на скорость высвобождения из мази лекарственного вещества через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому в опытах «in vitro». (Методику выполнения работы см. в работе № 1.)

**Методика определения количественного содержания стрептоцида в диализате спектрофотометрическим методом**

В мерную колбу на 50 мл вносят 1 мл анализируемого диализата и доводят физиологическим раствором (0,9% раствор натрия хлорида) до метки. Оптическую плотность раствора измеряют на СФ-26 в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны  $\lambda=250$  нм и температуре 20°C. В качестве раствора сравнения используют диализат, полученный при пропускании физиологического раствора через мазевые основы, не содержащие лекарственных вещества. Количество стрептоцида мкг/мл определяют с помощью калибровочного графика по найденной оптической плотности. (Приложение № 2)

Полученные в эксперименте результаты внести в таблицу № 5 и построить график зависимости скорости высвобождения препарата из мази от природы вспомогательных веществ и сделать выводы.

**Таблица № 5**

Мазь	Количество высвободившегося стрептоцида, г				
	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут	150 минут
Мазь №1					
Мазь №2					

### Построение калибровочного графика

Для построения калибровочного графика 0,1 г (точная навеска) стрептоцида помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляют 20 мл физиологического раствора и 1 мл насыщенного раствора натрия карбоната. После растворения объем доводят физиологическим раствором до метки. В 1 мл полученного раствора (А) содержится 100 мкг стрептоцида. 1 мл раствора (А) разбавляют физиологическим раствором в мерной колбе до 50 мл раствор (Б). Затем готовят рабочие стандартные растворы: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл раствора (Б) помещают в пикнометр на 10 мл и доводят физиологическим раствором до метки. Получают серию растворов с содержанием стрептоцида 1, 2, 3, 4, 5, 6 мкг/мл. Далее поступают как указано выше.

Расчет количества стрептоцида, высвободившегося из мазей за определенный промежуток времени, находят по формуле:

$$x = \frac{C \cdot V \cdot 100}{V_1 \cdot 10} + Y, \quad \text{где:}$$

x – количество стрептоцида в диализате, мкг %;

C – количество стрептоцида, определенное по калибровочному графику, мкг/мл;

V – объем испытуемого раствора, мл (50 мл);

V<sub>1</sub> – объем диализата, отобранного для анализа, мл (1 мл);

Y – количество стрептоцида содержащееся в ранее отобранном диализате, мкг/мл;

Примечание: При расчете содержания стрептоцида, высвободившегося за первые 30 мин – Y=0.

### Ситуационные задачи:

Как влияет природа вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств в организме:

а) при приготовлении пилюль с препаратами растительного происхождения на разных основах (белая глина, крахмально-сахарная смесь, порошок корня солодки)?

б) при применении в составе таблеточной массы для приготовления таблеток ацетилсалициловой кислоты разных скользящих веществ (стеариновой кислоты и ее солей или талька)?

в) при применении в производстве мази стрептоцидовой 10% разных мазевых основ (вазелина, консистентной эмульсионной основы, крахмально-глицериновой основе)?

### Контроль усвоения материала:

1. Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных форм.
2. Основные методы в опытах «in vitro», применяемые для определения скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.
3. Методика проведения прямой диффузии в агаровые пластины в опытах «in vitro».
4. Методика анализа по Кривчинскому для биофармацевтических опытов «in vitro» для мягких лекарственных форм.
5. Группы вспомогательных веществ, используемых в фармацевтической практике.
6. Роль вспомогательных веществ при приготовлении лекарственных форм.
7. Влияние природы вспомогательных веществ на высвобождение лекарственных веществ из лекарственной формы.

### ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 6

**ТЕМА:** Влияние природы и количества вспомогательных веществ в лекарственной форме на скорость всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo».

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Природа и количество вспомогательных веществ оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на скорость всасывания препарата по месту его введения и особенно в ЖКТ. Представляется актуальным освоить методики определения вышеперечисленных факторов в опытах «in vivo» на скорость всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы в организм.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vivo» для определения влияния фармацевтических факторов на полноту и скорость всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы в организм. Для этого:

- методы определения скорости и полноты всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo», применяемые методики, используемые приборы.

### студент должен уметь:

- оценить качество приготовленной лекарственной формы;

- проводить биофармацевтические исследования в опытах «in vivo» на животных;
- правильно вводить лекарственные формы лабораторным животным;
- правильно осуществлять методику опыта «in vivo» на лабораторных животных: правильно брать пробы крови на анализ и определять в них количественное содержание лекарственного вещества, всосавшегося в организм из исследуемой лекарственной формы;
- делать правильные выводы о влиянии заданных фармацевтических факторов на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы.

### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

**ЗАДАНИЕ 1.** Для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vivo» по определению влияния на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ из приготовленных лекарственных форм в организм количества и природы вспомогательных веществ приготовить следующие лекарственные формы:

**Мазь сульфадимезина 10% № 1** - на вазелин-ланолиновой основе (6:4)

**Технология:** В фарфоровой чашке на водяной бане расплавляют вазелин, затем плавят ланолин. Полученную смесь перемешивают до получения однородной массы. Сульфадимезин измельчается в присутствии спирта этилового 96% (на 1,0 - 10 кап.). Часть основы, примерно равная количеству вещества, подплавляется и тщательно смешивается с сульфадимезином, затем добавляется остальная основа по частям и готовая масса перемешивается до охлаждения и однородности.

**Мазь сульфадимезина 10% № 2** - на эмульсионной основе.

Состав основы: Эмульгатора Т-2 - 10 ч.  
Вазелина - 60 ч.  
Воды очищенной - 30 ч.

**Технология:** В фарфоровой чашке на водяной бане расплавляют эмульгатор Т-2, затем сплавляют с вазелином. Вода нагревается до 60-70°C и при перемешивании тонкой струей добавляется к сплаву. Смесь охлаждают, перемешивая до получения однородной сметанообразной массы. Сульфадимезин измельчается в присутствии спирта этилового 96% (на 1,0 - 10 кап.). Часть основы, примерно равная количеству вещества, подплавляется и тщательно смешивается с сульфадимезином, затем добавляется остальная основа по частям и готовая масса перемешивается до охлаждения и однородности.

**Мазь сульфадимезина 10% № 3** - на вазелиновой основе.

**Технология:** сульфадимезин измельчают в присутствии спирта этилового 96% (на 1,0 - 10 кап.), затем смешивают с частью расплавленного вазелина, интенсивно перемешивая, постепенно при перемешивании добавляют остальную часть вазелина. Мазь перемешивают до однородности.

**Примечание:** Степень дисперсности препарата во всех мазях одинаковая (0,1 мм).

**ЗАДАНИЕ 2.** Определить в опытах «in vivo» влияние на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ из приготовленных лекарственных форм в организм количества и природы вспомогательных веществ, для этого:

- нанести лабораторным животным (крысам или кроликам) на освобожденный участок кожи размером 2х2 см (в нижней части спины) образцы мазей из расчета 0,5 г/кг. Мазь необходимо втирать стеклянной лопаточкой или шпателем;
- забор крови производить после нанесения мази через 0,5; 1,0 и 2,0 часа;
- провести количественное определение сульфадимезина в крови фотоколориметрическим методом.

### **Методика фотоколориметрического определения количественного содержания сульфадимезина в крови животных**

В сухие специальные пробирки (для центрифуги) наливают 3,8 мл дистиллированной воды, из микропипетки добавляют 0,2 мл крови, взятой из хвоста крысы или ушной вены кролика, перемешивают, ополаскивая микропипетку содержимым пробирки 2-3 раза и оставляют на несколько минут для полного гемолиза. Общий объем составляет 4 мл.

Для осаждения белков добавляют 1 мл 15% раствора трихлоруксусной кислоты, тщательно взбалтывают и центрифугируют в течение 10 минут при 6000 об./мин. В пробирки наливают 2,5 мл центрифугата, 0,1 мл 0,5% раствора натрия нитрита и тщательно перемешивают. Через 10 минут приливают 0,1 мл 40% раствора мочевины и вновь перемешивают.

По истечении 10 минут к пробам приливают по 1,5 мл насыщенного раствора натрия ацетата и 0,25 мл 5% раствора резорцина, оставляют на 15 минут (при добавлении очередного реактива содержимое пробирок тщательно перемешивают стеклянной палочкой или взбалтывают).

Оптическую плотность раствора измеряют на приборе ФЭК-56 ПМ (синий светофильтр № 4, кюветы с толщиной слоя 10 мм).

Параллельно проводят фотоколориметрирование контрольной пробы (4 мл воды), не содержащей препарат, подготовленной аналогично, т.е. контрольная проба готовится параллельно с опытной с соблюдением всех этапов работы.

Концентрацию сульфадимезина в крови (мкг/мл) определяют по калибровочному графику, построенному с использованием стандартного раствора или по данным, приведенным в Приложении № 3.

### Построение калибровочного графика

Для построения калибровочного графика 0,01 г (т.н.) препарата, взятого на аналитических весах, количественно переносят в сухую мерную колбу на 2000 мл, растворяют в части дистиллированной воды и доводят до метки дистиллированной водой при тщательном перемешивании. В 1 мл такого раствора (А) содержится 50 мкг сульфаниламидного препарата. Из исходного раствора готовят рабочий раствор (Б). Для этого 10 мл раствора (А) переносят в мерную колбу на 100 мл и приливают при перемешивании дистиллированную воду до метки. В 1 мл такого раствора (Б) содержится 5 мкг препарата. Для построения калибровочного графика в ряд пробирок вносят 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл раствора (Б) и, прибавляя дистиллированную воду (3,0; 2,5; 2,0; 1,5 и 1,0 мл соответственно), доводят растворы до общего объема 4 мл. Содержимое обеих 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 энергичном 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 выше.

Измерив оптическую плотность растворов, строят калибровочный график. По оси абсцисс откладывают известные концентрации препарата в растворе (мкг/мл), по оси ординат – соответствующие им показания оптической плотности растворов.

Количество сульфаниламидного препарата (х, мкг/мл), всосавшегося в кровь из мази, определяют по формуле:

$$x = \frac{C \cdot V \cdot K}{V_1 \cdot a}, \quad \text{где:}$$

х – количество препарата в крови, мкг/мл;

С – количество вещества, определенное по калибровочному графику, мкг/мл;

V – общий объем центрифугата, мл (5 мл);

V<sub>1</sub> – количество центрифугата, взятое для определения препарата, мл (2,5 мл);

а – количество крови, взятое в опыте, мл (0,2 мл);

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

Данные определения вносят в таблицу № 6

Таблица № 6

Концентрация стрептоцида в крови белых крыс  
после нанесения образцов мазей

№ п/п	Масса животного, кг	Препарат	Концентрация сульфадимезина в крови, мкг/мл			
			Исходная	30 мин	60 мин	120 мин
1	0,200	Мазь № 1				
2	0,200	Мазь № 2				
3	0,200	Мазь № 3				

По результатам строят кривые кинетики всасывания препарата в кровь в зависимости от природы используемой основы в координатах: концентрация вещества (мкг/мл) по оси абсцисс, по оси ординат – время (мин.) и делают соответствующие теоретические выводы.

### Ситуационные задачи:

Как влияет количество вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств в организме:

а) при приготовлении пилюль с препаратами растительного происхождения с добавлением в качестве связывающего компонента разных количеств воды глицериновой (до 30% , свыше 30%)?

б) при введении в состав таблеточной массы для приготовления таблеток с препаратами растительного происхождения в качестве скользящего вещества разных количеств талька (до 3% , свыше 3%)?

в) при применении в производстве глазных мазевых основ (вазелин-ланолиновой) разных количество ланолина (в соотношении 9:1 и 6:4)?

#### **Контроль усвоения материала:**

1. Основные методы в опытах «in vivo», применяемые для определения скорости и полноты всасывания лекарственных веществ в организм из мягких лекарственных форм.
2. Влияние природы вспомогательных веществ на скорость всасывания лекарственных средств и эффективность действия различных лекарственных форм. Возможности управления этим фактором.
3. Количество вспомогательных веществ как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарства. Возможности управления этим фактором.
4. Можно ли скорость высвобождения лекарственных веществ рассматривать как фактор биологической доступности лекарства?

#### **ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 7**

**ТЕМА:** Влияние химической модификации лекарственных веществ на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы в опытах «in vitro»

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Химическая модификация лекарственного вещества является одним из фармацевтических факторов, влияющих на его растворимость и скорость высвобождения из лекарственных форм. Доказано, что незначительное изменение состава лекарственного вещества (замена одной соли другой или соли - основанием) может существенно повлиять на характер терапевтического действия лекарственного препарата.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vitro» для определения влияния фармацевтических факторов на полноту и скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы. Для этого:

#### **студент должен знать:**

- химическую структуру лекарственных веществ, их химические и физико-химические свойства;
- основные группы фармацевтических факторов;
- влияние химической модификации лекарственных веществ на скорость их высвобождения из лекарственной формы и возможности управления этим фактором;
- методы определения скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм в опытах «in vitro», применяемые методики, используемые приборы.

#### **студент должен уметь:**

- правильно готовить агаровые пластинки в чашках Петри;
- правильно осуществлять методику опыта «in vitro»: прямая диффузия лекарственного вещества из лекарственной формы в агаровые пластинки;
- правильно собирать и готовить установку для проведения диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому;
- осуществлять методику опыта «in vitro»: диализ лекарственного вещества из лекарственной формы через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому;
- делать правильные выводы о влиянии заданных фармацевтических факторов на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

#### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

Установить влияние простой химической модификации левомицетина и левомицетина сукцината, на скорость и полноту высвобождения его из мазей в опытах «in vitro» (методом диализа через полупроницаемую мембрану).

**ЗАДАНИЕ 1.** Для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vitro» по определению влияния простой химической модификации на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, приготовить следующие лекарственные формы:

**Мазь левомицетина 2% №1** - на вазелин-ланолиновой основе (9:1).

**Технология:** Вазелин плавят на водяной бане, затем сплавляют с ланолином. Левомицетин вводят в готовую основу по типу суспензии, смешивая с частью расплавленной основы, интенсивно перемешивая, постепенно при перемешивании добавляют остальную часть основы. Мазь перемешивают до однородности.

**Мазь левомицетина сукцината натрия 2% № 2** - на вазелин-ланолиновой основе (9:1).



**Технология:** Левомецетин сукцинат натрия – соль, растворимая в воде. В мазь вводят в виде водного раствора. При этом используют воду, входящую в состав ланолина, а для приготовления основы берут ланолин безводный.

Левомецетин сукцинат натрия растворяют в воде, водный раствор эмульгируют ланолином безводным, затем постепенно при нагревании на водяной бане смешивают с вазелином. Мазь перемешивают до однородности.

**Примечание:** Для приготовления мази левомецетина сукцината натрия необходимо произвести пересчет препарата на активное вещество – левомецетин, учитывая, что левомецетин сукцинат натрия содержит не менее 65% активного левомецетина.

**ЗАДАНИЕ 2.** Определить в опытах «in vitro» (методом диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому) влияние на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы химической модификации лекарственного вещества приготовленных лекарственных форм:

Для выполнения задания студенты должны:

- собрать диализную установку и поместить в нее образцы приготовленных мазей;
- определить содержание препарата, продиффундировавшего из мазей через полупроницаемую мембрану (целлофан), в диализате через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут от начала опыта спектрофотометрическим методом;
- полученные в эксперименте результаты внести в таблицу № 7.

**Таблица № 7**

Мазь	Количество продиффундировавшего вещества									
	15 минут		30 минут		45 минут		60 минут		90 минут	
	Д	%	Д	%	Д	%	Д	%	Д	%
Мазь № 1										
Мазь № 2										

- построить графики зависимости скорости высвобождения препарата из мази от его простой химической модификации и сделать выводы.

**Методика спектрофотометрического определения количественного содержания левомецетина сукцината в диализате**

Измеряют оптическую плотность взятого диализата (0,002% раствора препарата) на СФ-26 при длине волны 275 нм в сравнении с водой в кювете с толщиной слоя 1 см. Повторяют такое измерение с 0,002% раствором стандартного образца при длине волны 278 нм.

Содержание левомецетина в препарате, в процентах (x) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{D \cdot C_0 \cdot 100}{D_0 \cdot C}, \quad \text{где:}$$

D – оптическая плотность испытуемого раствора;

D<sub>0</sub> – оптическая плотность раствора стандартного образца;

C – концентрация испытуемого раствора;

C<sub>0</sub> – концентрация раствора стандартного образца.

**Примечание:** Стандартным образцом является левомецетин (хлорамфеникол ФС 2.1.0207.18, ГФ XIV).

**Ситуационные задачи:**

Как влияет простая химическая модификация лекарственных веществ на их биологическую доступность (БД) и стабильность при хранении:

- а) при применении натриевой, калиевой, новокаиновой солей бензилпенициллина и его Н-формы?
- б) при применении сульфата, хлорида, бромида хинина и его основания?
- в) при применении аскорбиновой кислоты и ее натриевой соли?

**Контроль усвоения материала:**

1. Понятие о терапевтической неадекватности (неэквивалентности) лекарств. Основные причины возникновения терапевтической неадекватности.
2. Химическая модификация лекарственных веществ как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарства. Возможности управления этим фактором.
3. Основное физико-химическое свойство препарата, определяющее его высвобождение из лекарственной формы и всасывание в организме.

4. Влияние простой химической модификации лекарственного вещества на его растворимость и скорость высвобождения из лекарственных форм.
5. Способы определения скорости и степени высвобождения лекарств из мягких лекарственных форм в опытах «in vitro».

### **ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 8**

**ТЕМА:** Влияние химической модификации лекарственных веществ на скорость всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo».

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Химическая модификация лекарственного вещества является одним из фармацевтических факторов, влияющих на скорость перехода препарата через липоидный барьер, т.е. через стенки желудка, кишечника и др. Представляется актуальным освоить методики определения этого фактора в опытах «in vivo» на скорость всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы в организм.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vivo» для определения влияния фармацевтических факторов на полноту и скорость всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы в организм. Для этого:

#### **студент должен знать:**

- основные группы фармацевтических факторов;
- влияние химической модификации лекарственных веществ на скорость их высвобождения из лекарственной формы и всасывания их в организм, возможности управления этим фактором;
- методы определения скорости и полноты всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo», применяемые методики, используемые приборы.

#### **студент должен уметь:**

- оценить качество приготовленной лекарственной формы;
- проводить биофармацевтические исследования в опытах «in vivo» на животных;
- правильно вводить лекарственные формы лабораторным животным.

### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

**ЗАДАНИЕ 1.** Для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vivo» по определению влияния простой химической модификации на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, приготовить следующие лекарственные формы:

**Водная суспензия фуросемида 1% №1** - в кислотной форме.

**Технология:** Суспензия фуросемида 1 % в кислотной форме готовится из порошка измельченных таблеток. В качестве растворителя используется вода очищенная.

**Водный раствор фуросемида 1% № 2** - в виде натриевой соли.

**Технология:** Кислотную форму фуросемида переводят в натриевую соль в виде 1%-ного раствора. Для этого 0,05 г порошка измельченных таблеток растворяют в 2 мл 0,06 н. раствора натра едкого.

**ЗАДАНИЕ 2.** Определить в опытах «in vivo» влияние химической модификации фуросемида на скорость и полноту всасывания его из лекарственной формы в организм на лабораторных животных (крысах):

Определение скорости и полноты всасывания препарата в организм проводят по величине диуреза у подопытных животных.

Для выполнения задания студенты должны:

- ввести приготовленные суспензию и раствор животным по 2 мл внутривенно, контрольному животному внутривенно ввести 2 мл очищенной воды;
- поместить подопытных животных в пластмассовые воронки, накрыть сверху марлевыми салфетками, под воронку подставить мерные цилиндры емкостью 10 мл;
- отметить во время опыта начало диуреза (время) и объем выделившейся мочи через каждые 30 минут;
- данные занести в таблицу № 8;

**Таблица № 8**

Образцы препарата	Начало диуреза, мин.	Величина диуреза, мл		
		30 минут	60 минут	90 минут
Суспензия фуросемида 1% (кислотная форма)				

Раствор фуросемида 1% (натриевая форма)				
Вода очищенная (контроль)				

- на основании полученных результатов построить графики зависимости выделения мочи от времени для каждого препарата и контрольного опыта и сделать выводы. Для построения дифференциального графика для нахождения величин  $\Delta V/\Delta t$  необходимо объем мочи, выделившейся за последние 0,5 часа, умножить на 2.

**Ситуационные задачи:**

Как влияет простая химическая модификация лекарственных веществ на их терапевтическую эффективность и стабильность при хранении:

- при приготовлении таблеток с кодеином в виде основания и в виде фосфата?
- при приготовлении масляных растворов тестостерона и тестостерона пропионата для инъекций?

**Контроль усвоения материала:**

- Биологическая доступность лекарств как фактор оценки их терапевтической эффективности. Понятие об абсолютной и относительной биологической доступности.
- Транспорт лекарства в организме: основные этапы. Основные группы факторов, влияющие на транспорт лекарств в организме на каждом этапе.
- Общая характеристика всасывания (абсорбции, резорбции) как необходимого условия проявления терапевтического эффекта. Механизмы всасывания. Механизм активной и пассивной диффузии.
- Влияние простой химической модификации лекарственного вещества на скорость перехода препарата через липоидный барьер – стенки желудка, кишечника и др.

**ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 9**

**ТЕМА:** Влияние вида лекарственной формы и пути введения на скорость всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo»

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Вопрос о влиянии вида лекарственной формы на терапевтическое действие включенного в неё лекарственного препарата, является одним из центральных в биофармацевтических исследованиях, т.к. если терапевтическую эффективность обуславливает лекарственное вещество, то степень биологической активности в большей мере зависит от лекарственной формы. Назначение лекарственного средства в виде наиболее рациональной лекарственной формы позволяет обеспечить оптимальное терапевтическое действие лекарственного препарата и избежать многих побочных явлений.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vivo» для определения влияния вида и пути введения лекарственного препарата на полноту и скорость всасывания лекарственных веществ в организм из лекарственной формы. Для этого:

**студент должен знать:**

- основные группы факторов, влияющих на скорость транспорта лекарственного вещества на каждом этапе: фармацевтические, физиологические, биохимические;
- основные группы фармацевтических факторов;
- виды лекарственных форм, преимущества и недостатки;
- определение биологической доступности (БД) как критерия оценки терапевтической эффективности лекарства, ее виды (абсолютная и относительная БД);
- методы определения скорости всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo», применяемые методики, используемые приборы;
- метод определения БД в опытах «in vivo» с использованием однократной дозы препарата;
- метод определения БД в опытах «in vivo» с применением повторных доз препарата.

**студент должен уметь:**

- оценить качество приготовленной лекарственной формы;
- проводить биофармацевтические исследования по определению скорости всасывания лекарственного вещества в опытах «in vivo» с использованием однократной дозы препарата;
- правильно вводить исследуемые лекарственные формы лабораторным животным и правильно отбирать пробы биологических жидкостей (крови, мочи) для анализа;
- определять количественное содержание лекарственных веществ в биологических жидкостях методами спектрофотометрии, фотоколориметрии, нитритометрии;

- делать правильные выводы о влиянии фармацевтических факторов на скорость всасывания лекарственных веществ в организм.

### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

Влияние вида лекарственной формы и характер всасывания лекарственного вещества из мазей и суппозиториях можно проследить, определяя уровень концентрации стрептоцида в крови животных.

**ЗАДАНИЕ 1.** Для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vivo» по определению влияния вида лекарственной формы и пути введения в организм на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы приготовить следующие лекарственные формы:

**Мазь стрептоцида 10% № 1** - на эмульсионной основе.

Примечание: Используют мазь, приготовленную на занятии № 4

**Суппозитории стрептоцида № 2** - на основе бутирол.

Технология: Суппозитории готовят массой до 2,0 методом выливания. Рассчитанное количество стрептоцида измельчают в присутствии спирта этилового 96%, затем растворяют в расплавленной основе и выливают в формы. Формы предварительно не смазывают. Каждая свеча должна содержать 0,15 г стрептоцида. Коэффициент замещения для бутирола - 1,36

**ЗАДАНИЕ 2.** Определить в опытах «in vivo» влияние вида лекарственной формы стрептоцида и пути введения в организм на двух лабораторных животных (кроликах):

Для выполнения задания студенты должны:

- предварительно взвесить кроликов, массу записать в дневник;
- одному животному ввести приготовленную свечу ректально;
- второму кролику на освобожденный от шерсти участок кожи 2x2 (в нижней части спины) нанести мазь из расчета 0,5 г/кг. Мазь необходимо втирать стеклянной лопаточкой или шпателем;
- забор крови производить через 0,5; 1,0 и 2,0 часа после нанесения мази и введения суппозитория;
- провести количественное определение стрептоцида в крови фотоколори-метрическим методом по методике, приведенной на занятии № 6.

Полученные результаты записывают в таблицу № 9.

**Таблица № 9**

Лекарственная форма	Концентрация стрептоцида в крови мкг/мл		
	0,5 час	1 час	2 часа
Мазь			
Суппозитории			

По данным таблицы строят кривых кинетики всасывания стрептоцида в кровь в координатах: концентрация вещества в крови (мкг/мл) - время (час), и делают выводы о влиянии вида лекарственной формы и пути ее введения в организм на этот процесс.

#### **Ситуационные задачи:**

1. Как влияют вид лекарственной формы и пути ее введения в организм на терапевтическую эффективность препарата:

- при введении амидопирина в организм перорально в виде таблеток и ректально в виде суппозитория?
- при длительном введении препаратов стероидных гормонов перорально и ректально?

2. Как влияют вид лекарственной формы при одинаковом ее введения в организм на терапевтическую эффективность препарата:

- при нанесении глицирама на кожу в равных дозах в виде мази и аэрозоля?
- при введении теофиллина в организм перорально в виде таблеток и в виде сиропа?
- при введении ампициллина перорально в виде таблеток и в виде суспензии?

#### **Контроль усвоения материала:**

- Виды лекарственных форм, применяемые в фармации, пути их введения.
- Основные фармакокинетические параметры, определяемые в опытах «in vivo».
- Физиологические (биологические) факторы, влияющие на всасывание препаратов при различных путях введения лекарственных форм.
- Вид лекарственной формы и путь ее введения в организм как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарства. Возможности управления этим фактором.

5. Теоретические основы распределения лекарственных веществ в тканях и органах. Основные параметры фармакокинетики препаратов в крови и их краткая характеристика.

### **ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 10**

**ТЕМА:** Влияние вида технологических операций на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы в опытах «in vitro».

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** Технологический процесс влияет как на стабильность лекарственной формы, как дисперсной системы, так и на стабильность активных компонентов в них. Производственные процессы значительно влияют на скорость высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в итоге на их терапевтическую эффективность. Таким образом, при создании лекарственных средств крайне важно учитывать все производственные факторы, чтобы обеспечить терапевтическую адекватность препаратов.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vitro» для определения влияния вида технологических операций на полноту и скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы. Для этого:

#### **студент должен знать:**

- основные группы факторов, влияющих на скорость транспорта лекарственного вещества на каждом этапе: фармацевтические, физиологические, биохимические;
- основные группы фармацевтических факторов;
- влияние вида производственных процессов (способа проведения технологической операции, типа технологического оборудования) на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы;
- методы определения скорости высвобождения лекарственных веществ в опытах «in vitro», применяемые методики, используемые приборы.

#### **студент должен уметь:**

- осуществлять методику опыта «in vitro»: диализ лекарственного вещества из лекарственной формы через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому;
- проводить нитритометрическое титрование для определения количественного содержания препарата в диализате;
- проводить спектрофотометрическое (фотоколориметрическое) определение количественного содержания препарата в диализате;
- делать выводы о влиянии заданных фармацевтических факторов на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

**ЗАДАНИЕ 1.** Для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vitro» по определению влияния на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы производственных операций необходимо приготовить 10% мазь новокаина на основе вазелин-ланолин водный (6:4) двумя способами:

#### **Мазь новокаина 10% - № 1.**

**Технология:** Новокаин вводят в основу по типу эмульсии. Для этого водный ланолин пересчитывают на безводный и рассчитывают необходимое количество воды, в котором растворяют новокаин. Затем водный раствор новокаина эмульгируют в безводном ланолине и смешивают с вазелином.

#### **Мазь новокаина 10% - № 2.**

**Технология:** Вазелин смешивают с водным ланолином, затем по типу суспензии в основу вводят новокаин.

**ЗАДАНИЕ 2.** Приготовить агаровый гель, а затем агаровые пластинки с реактивом Эрлиха в чашках Петри для проведения опыта «in vitro» методом прямой диффузии в агаровые пластинки.

**Примечание:** Методика приготовления агарового геля и агаровых пластинок приведена на занятии № 1.

**ЗАДАНИЕ 4.** Определить скорость высвобождения новокаина из мазей, приготовленных разными способами, методом прямой диффузии в агаровые пластинки путем измерения диаметров окрашенных зон через 30, 60, 90, 120 и 150 минут. По полученным результатам построить графики кривых и сделать выводы о влиянии заданного фармацевтического фактора.

**ЗАДАНИЕ 3.** Определить скорость высвобождения новокаина из мазей, приготовленных разными способами, методом равновесного диализа по Кривчинскому: содержание новокаина в пробах диализата необходимо определять через 30, 60, 90, 120, 150 минут нитритометрическим титрованием

или на спектрофотометре СФ - 26. По полученным результатам построить графики кривых и сделать выводы о влиянии заданного фармацевтического фактора.

**Методика определения количественного содержания новокаина  
в диализате нитритометрическим титрованием**

5 мл отобранного диализата помещают в коническую колбу на 50 мл, добавляют 5 мл разведенной кислоты соляной. К раствору прибавляют 30 мл воды очищенной, 0,5 калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита в присутствии 2 капель раствора тропеолина 00 и 1 капли раствора метиленового синего до изменения окраски от красно-фиолетовой до голубой.

1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02728 г новокаина.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Количество новокаина рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \times V \times КП}{V_1} + Y, \quad \text{где:}$$

X - кол-во высвободившегося лекарственного вещества в г;

T - титр 0,1 М раствора натрия нитрита;

V - кол-во 0,1 М раствора натрия нитрита, затраченного на титрование новокаина в мл;

V<sub>1</sub> - кол-во диализата, отобранного для пробы, мл;

КП - поправочный коэффициент, равный 1;

Y – содержание новокаина в ранее отобранном диализате, г.

Полученные в эксперименте результаты внести в таблицу № 10 и построить графики зависимости скорости высвобождения препарата из мази от технологических приемов и сделать выводы.

**Таблица № 10**

Мазь	Количество высвободившегося новокаина				
	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут	150 минут
Мазь №1					
Мазь №2					

**Контроль усвоения материала:**

1. Биотрансформация (метаболизм) лекарства в организме. Ее механизм и значение. Основные группы факторов, влияющие на транспорт лекарств в организме на этом этапе.
2. Основные технологические операции, применяемые в производстве лекарственных форм (растворение, нагревание, гранулирование и т.д.)
3. Характер производственных процессов (способ технологической операции, вид технологического оборудования) как один из фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарства. Возможности управления этим фактором.

**ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 11**

**ТЕМА:** Влияние вида технологических операций на скорость всасывания лекарственных веществ в организм в опытах «in vivo»

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:** При создании лекарственных средств крайне важно учитывать все производственные факторы, чтобы обеспечить терапевтическую адекватность препаратов.

**ЦЕЛЬ:** Научиться правильно проводить методики опытов «in vivo» для определения влияния технологических операций на полноту и скорость всасывания лекарственных веществ в организм из лекарственной формы. Для этого:

**студент должен знать:**

- основные группы факторов, влияющих на скорость транспорта лекарственного вещества на каждом этапе: фармацевтические, физиологические, биохимические;
- основные группы фармацевтических факторов;
- влияние вида производственных процессов (способа проведения технологической операции, типа технологического оборудования) на скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы;

**студент должен уметь:**

- оценить качество приготовленной лекарственной формы;

- проводить биофармацевтические исследования по определению скорости всасывания лекарственного вещества в опытах «in vivo» с использованием однократной дозы препарата;
- правильно вводить исследуемые лекарственные формы лабораторным животным;
- делать правильные выводы о влиянии фармацевтических факторов на скорость всасывания лекарственных веществ в организм.

### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

Установить влияние технологических факторов на скорость всасывания 0,5% раствора новокаина для инъекций в опытах «in vivo».

**ЗАДАНИЕ 1.** Для выполнения экспериментальной работы в опытах «in vivo» необходимо приготовить следующие лекарственные формы:

#### **Раствор новокаина 0,5% для инъекций - № 1**

**Технология:** В асептических условиях в стерильную мерную колбу емкостью 100 мл помещают 50-60 мл воды для инъекций, добавляют 0,4 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты до pH 3,8-4,5, значение которого определяют с помощью универсального иономера ЭВ-74. В подкисленной воде растворяют 0,5 г новокаина и доводят водой для инъекций до метки. Раствор фильтруют, дозируют во флаконы по 50 мл, закрывают резиновыми пробками под обкатку. Контролируют качество раствора, затем стерилизуют при температуре 100°С в течение 30 мин.

**Примечание:** Раствор готовится в соответствии с ГФ XIV ФС 2.1.0166.18

#### **Раствор новокаина 0,5% без стабилизатора - № 2**

**Технология:** Готовят аналогично раствору № 1 без добавления стабилизатора - 0,1 н. раствора соляной кислоты.

**ЗАДАНИЕ 2.** Определить в опытах «in vivo» влияние технологического приема на скорость всасывания новокаина в организм животных из исследуемых лекарственных форм:

- 0,5% раствор новокаина для инъекций (раствор № 1), приготовленный в соответствии с ГФ XIV;
- 0,5% раствор новокаина для инъекций (раствор № 2), приготовленный без стабилизатора;
- 0,5% раствор новокаина для инъекций заводского производства (препарат сравнения).

Для выполнения задания студенты должны:

- ввести экспериментальным животным 0,5% раствор новокаина для инъекций;
- произвести определение местноанестезирующего действия 0,5% раствора новокаина;
- сформулировать выводы о влиянии технологических факторов на местноанестезирующую активность 0,5% раствора новокаина.

### **Методика определения местноанестезирующего действия 0,5% раствора новокаина**

Опыт проводят на 4 лабораторных крысах, которым в начале эксперимента освобождают участок кожи (2,5x2,5) на заднебоковой поверхности спины. Двум животным внутрикожно вводят по 0,25 мл исследуемых растворов № 1, № 2, третьему животному 0,25 мл препарата сравнения, 4-му такой - же объем воды очищенной.

Наличие анестезии у животных выявляют уколами иглой в область введения (по 5 уколов) в течение получаса с интервалами 5 минут. Положительным ответом считают сокращение кожи вокруг инъекции, которое сопровождается двигательной реакцией и писком животного.

**Таблица № 11**

№ п/п	Наименование препарата	Маркировка животного	Количество отрицательных реакций					
			5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
1	Раствор № 1							
2	Раствор № 2							
3	Раствор сравнения							
4	Вода очищенная							

Результаты опыта заносят в таблицу № 11 и строят кривые зависимости местноанестезирующего действия от времени для каждого препарата: эффект – по оси ординат, время в минутах – по оси абсцисс.

На основании полученных данных сформулировать выводы о влиянии технологического приема (введения стабилизатора соляной кислоты) на проявление местноанестезирующего действия раствора новокаина для инъекций и теоретически обосновать влияние этого фактора.

#### **Ситуационные задачи:**

Как влияют технологические процессы при приготовлении лекарственных форм на терапевтическую эффективность лекарств в организме:

- а) при применении для измельчения одинаковых лекарственных веществ шаровой и стержневой барабанных мельниц?
- б) при применении разных способов сушки гранул (в сушилках кипящего слоя и в вакуум-сушильных шкафах)?
- в) при применении разных типов таблеточных машин (КТМ и РТМ) при прессовании таблеток?

**Контроль усвоения материала:**

1. Основные группы фармацевтических факторов, влияющих на полноту и скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.
2. Определение фармакокинетики как отрасли биофармации. Основная модель фармакокинетики. Задачи фармакокинетики.
3. Пути выведения (элиминации) препарата и/или его метаболитов из организма. Основные группы факторов, влияющие на транспорт лекарств в организме на этом этапе.
4. Основные методы в опытах «in vivo», применяемые для определения скорости и полноты всасывания лекарственных веществ в организм из различных лекарственных форм.
5. Практическое приложение фармакокинетических исследований.

**Приложение № 1**

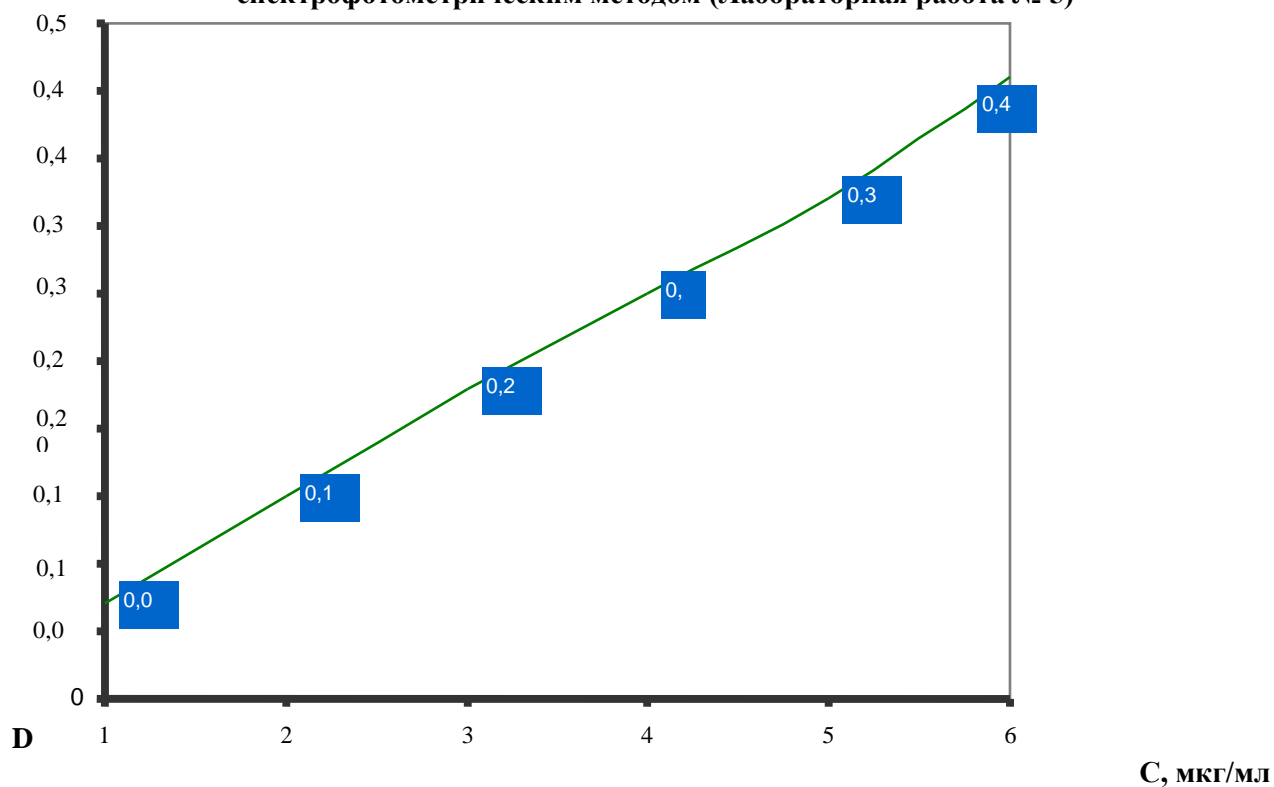
**Оптическая плотность заданных концентраций  
стандартного раствора глюкозы в ммоль/мл**

D		D		D	
1	2	1	2	1	2
0,025	1,80	0,067	5,27	0,109	8,47
0,026	1,87	0,068	5,33	0,110	8,60
0,027	1,92	0,069	5,43	0,111	8,67
0,028	1,97	0,070	5,47	0,112	8,73
0,029	2,07	0,071	5,55	0,113	8,79
0,030	2,24	0,072	5,62	0,114	8,87
0,031	2,25	0,073	5,67	0,115	8,93
0,032	2,31	0,074	5,77	0,116	8,97
0,033	2,37	0,075	5,83	0,117	9,13
0,034	2,47	0,076	5,87	0,118	9,25
0,035	2,55	0,077	5,97	0,119	9,31
0,036	2,57	0,078	6,13	0,120	9,37
0,037	2,67	0,079	6,20	0,121	9,41
0,038	2,74	0,080	6,31	0,122	9,53
0,039	3,15	0,081	6,39	0,123	9,57
0,040	3,21	0,082	6,43	0,124	9,63
0,041	3,26	0,083	6,53	0,125	9,67
0,042	3,37	0,084	6,59	0,126	9,80
0,043	3,41	0,085	6,63	0,127	9,87
0,044	3,47	0,086	6,69	0,128	9,93
0,045	3,53	0,087	6,81	0,129	9,97
0,046	3,58	0,088	6,86	0,130	10,17
0,047	3,70	0,089	6,91	0,131	10,23
0,048	3,81	0,090	6,97	0,132	10,27
0,049	3,86	0,091	7,17	0,133	10,29
0,050	3,92	0,092	7,23	0,134	10,45
0,051	3,97	0,093	7,27	0,135	10,50
0,052	4,17	0,094	7,33	0,136	10,57
0,053	4,23	0,095	7,47	0,137	10,67
0,054	4,27	0,096	7,51	0,138	10,73
0,055	4,35	0,097	7,57	0,139	10,77
0,056	4,42	0,098	7,63	0,140	10,83
0,057	4,53	0,099	7,73	0,141	10,87
0,058	4,57	0,100	7,79	0,142	10,97
0,059	4,63	0,101	7,83	0,143	11,15
0,060	4,67	0,102	7,87	0,144	11,20
0,061	4,73	0,103	8,02	0,145	11,31
0,062	4,83	0,104	8,17	0,146	11,37
0,063	4,90	0,105	8,21	0,147	11,43
0,064	4,97	0,106	8,27	0,148	11,47
0,065	5,17	0,107	8,37	0,149	11,53
0,066	5,23	0,108	8,43	0,150	11,57
0,151	11,67	0,154	11,83	0,157	12,13
0,152	11,70	0,155	11,93	0,158	12,17
0,153	11,77	0,156	11,97	0,159	12,23
				0,160	12,35



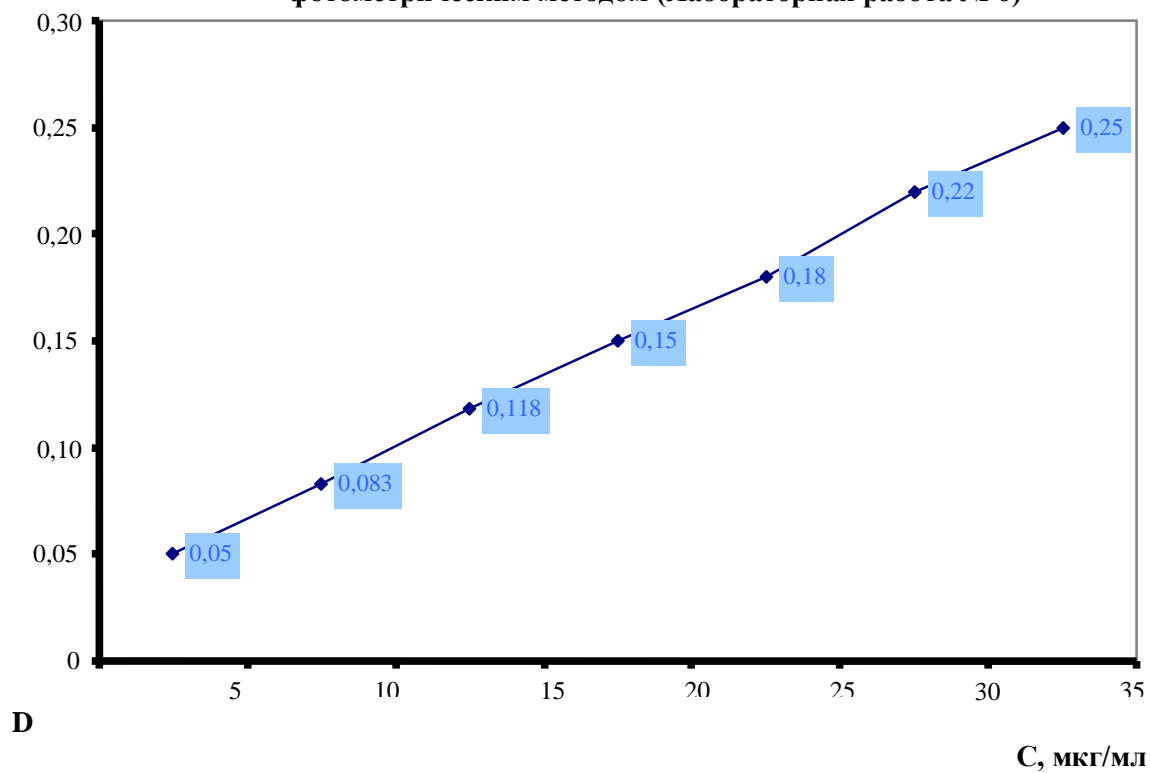
Приложение № 2

Калибровочный график для количественного определения стрептоцида спектрофотометрическим методом (Лабораторная работа № 5)



Приложение № 3

Калибровочный график для количественного определения сульфадимезина в крови фотометрическим методом (Лабораторная работа № 6)



## Список рекомендуемой литературы:

### Основная:

1. Краснюк И.И., Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм : учебное пособие / И. И. Краснюк, Н. Б. Демина, М. Н. Анурова, Н. Л. Соловьева. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 192 с. : ил. - 192 с. - ISBN 978-5-9704-5559-3 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970455593.html>
2. Краснюк И.И., Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Л. И. Мурадова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-3719-3 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437193.html>

### Дополнительная:

1. Брежнева Т.А., Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Руководство к лабораторным занятиям. в 2 ч. Ч. 1 [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Т. А. Брежнева [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка (ст.). - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 208 с. - ISBN 978-5-9704-3763-6 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437636>
2. Фармация [Электронный ресурс] : науч.-практ. журнал. - ISSN 0367-3014. - URL: <https://dlib.eastview.com/browse/udb/12>

### Учебно-методическая

1. Фармацевтическая технология (заводское производство лекарственных форм) [Электронный ресурс] : методические указания к лабораторным занятиям для студентов специальности 33.05.01 – «Фармация» (уровень специалитет) : в 2 ч. Ч. 1 / **Маркевич** Марина Петровна. - Электрон. текстовые дан. (1 файл : 844 КБ). - Ульяновск : УлГУ, 2018. <http://lib.ulsu.ru/MegaPro/Download/MObject/1228>
2. Фармацевтическая технология (заводское производство лекарственных форм) [Электронный ресурс] : методические указания к лабораторным занятиям для студентов специальности 33.05.01 – «Фармация» (уровень специалитет) : в 2 ч. Ч. 2 / **Маркевич** Марина Петровна; УлГУ, ИМЭиФК. - Электрон. текстовые дан. (1 файл : 913 КБ). - Ульяновск : УлГУ, 2018. - <http://lib.ulsu.ru/MegaPro/Download/MObject/1229>