

Волинський національний університет імені Лесі Українки
Факультет хімії, екології та фармації
Кафедра органічної хімії та фармації

Федоровська М. І.

Біофармація

Методичні рекомендації
до лабораторних занять

Луцьк – 2022

УДК 615.014(072)

Ф 33

*Рекомендовано до друку науково-методичною радою
Волинського національного університету імені Лесі Українки
(протокол № 4 від 19 грудня 2022 року)*

Рецензенти:

Савчук Т. І. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки

Белей Н.М. – канд. фарм. наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського

Федоровська М.І. Біофармація: методичні рекомендації до лабораторних занять / М.І. Федоровська: П “Зоря-плюс” ВОО ВОІ СОІУ, 2022. 30 с.

Методичні рекомендації призначені для виконання лабораторних робіт з освітнього компонента «Біофармація» студентами факультету хімії, екології та фармації спеціальності «Фармація, промислова фармація» денної форми навчання.

УДК 615.014(072)

© Федоровська М.І., 2022

ЗМІСТ

Вступ	4
Лабораторна робота № 1	5
Лабораторна робота № 2	7
Лабораторна робота № 3	10
Лабораторна робота № 4	14
Лабораторна робота № 5	17
Лабораторна робота № 6	20
Лабораторна робота № 7	23
Список рекомендованої літератури	30

ВСТУП

Біофармація – це наука, яка вивчає залежність терапевтичної дії лікарських препаратів (ЛП) на організм від різних екзогенних (фармацевтичних) й ендогенних чинників.

Вивчення освітнього компонента «Біофармація» полягає у засвоєнні здобувачами вищої освіти теоретичних основ і практичних навичок із розробки і контролю якості лікарських препаратів (ЛП) з урахуванням фармацевтичної і біологічної доступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у запропонованих лікарських формах (ЛФ), оволодіння методами біофармацевтичних досліджень для оптимального вибору ЛФ, допоміжних речовин й АФІ та раціональної технології ЛП, отримання знань щодо терапевтичної еквівалентності ЛП для здійснення належної фармацевтичної опіки.

Основні *завдання* освітнього компонента «Біофармація»:

- вивчення впливу фармацевтичних і біологічних чинників на фармакодинаміку і фармакокінетику ЛП;
- опрацювання біофармацевтичних методів дослідження для вибору ЛФ, допоміжних речовин і технології, здійснення контролю якості ЛП;
- вивчення методів біологічної доступності АФІ;
- формування знань щодо терапевтичної еквівалентності ЛП для надання рекомендацій лікареві і пацієнту про безпечне й ефективне використання ліків.

Методичні рекомендації містять інформацію, необхідну для підготовки до лабораторних занять. Для кожної теми окреслено мету, актуальність, навчальні цілі, контрольні питання, завдання для виконання лабораторної роботи. Остання лабораторна робота № 7 містить завдання для підготовки до контрольної роботи: перелік теоретичних питань, приклади ситуаційних і розрахункових задач.

Лабораторна робота №1

Тема: Основні терміни і поняття біофармації. Біофармацевтична класифікація лікарських форм. Біофармацевтичні методи оцінки якості та ефективності лікарських препаратів

Актуальність: Біофармація – одна з основних галузей фармацевтичних наук, яка вивчає взаємозв'язок між фізико-хімічними властивостями лікарського засобу в певній лікарській формі та фармакологією, токсикологією чи клінічною реакцією, що спостерігаються після його введення. З біофармацевтичної точки зору лікарські форми розглядають як один із факторів, що впливає на терапевтичну ефективність ліків.

У процесі проведення біофармацевтичних досліджень як критерії якості ліків застосовують різноманітні тести, зокрема тести на швидкість вивільнення діючої речовини з лікарської форми, тести на швидкість розчинення, а також на визначення рівня біологічної доступності. В основі їх лежать методи *in vitro* й *in vivo*. Згідно сучасних експериментальних даних, розробка лікарських препаратів повинна ґрунтуватись на підставі ретельного підбору різноманітних факторів з урахуванням їх впливу на терапевтичну ефективність і побічну дію лікарського препарату.

Навчальні цілі:

Знати:

- основні терміни біофармації;
- класифікацію лікарських форм залежно від їх агрегатного стану і шляхів введення;
- групи допоміжних речовин, які використовуються при виготовленні різних лікарських форм;
- методи визначення розпадань твердих лікарських форм;
- кінетику розчинення;
- способи проходження лікарських речовин через мембрани;
- методи вивільнення діючих речовин з м'яких лікарських форм.

Вміти:

- порівнювати і характеризувати переваги і недоліки різних видів лікарських форм;
- підбирати групи допоміжних речовин для виготовлення різних видів лікарських форм в залежності від їх фізико-хімічних властивостей;
- визначати розпадань таблеток із застосуванням приладу ДФУ «Кошик, що коливається»;
- визначати розчинення таблеток із застосуванням приладу ДФУ «Кошик, що обертається»;
- використовувати метод „агарових пластинок” для оцінки ступеню вивільнення лікарських речовин з мазей.

Контрольні питання

1. Біофармація як науковий напрямок і її значення при розробці вмісту і технології лікарських форм.
2. Мета та завдання біофармації

3. Основні завдання біофармації на сучасному етапі і їх роль для практичної охорони здоров'я.
4. Основні терміни біофармації.
5. Фармацевтичні фактори їх класифікація.
6. Постійні фармацевтичні фактори, їх вплив на ефективність лікарських засобів.
7. Змінні фармацевтичні фактори. Поняття про поліморфізм.
8. Переваги і недоліки пероральних, сублінгвальних, ін'єкційних, ректальних, інгаляційних, трансдермальних лікарських форм.
9. Основні біофармацевтичні методи вивчення лікарських препаратів. Методи "*in vitro*" та "*in vivo*"
10. Розпадання твердих лікарських форм. Статистичні методи визначення.
11. Динамічні методи визначення розпадання твердих лікарських форм.
12. Поняття про розчинність. Методи оцінки розчинності. Прилади для визначення розчинності.
13. Способи проходження лікарських речовин через мембрани. Типи приладів з мембранами.
14. Методи визначення вивільнення діючих речовин із мазевих основ.
15. Вивільнення діючих речовин із супозиторних основ.

Самостійна аудиторна робота

Завдання 1. Скласти розгорнуту класифікацію лікарських форм за агрегатним станом. Дати коротку характеристику кожної лікарської форми і порівняти вплив агрегатного стану лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарського засобу.

Завдання 2. Скласти розгорнуту класифікацію лікарських форм залежно від шляхів введення до організму людини.

Завдання 3. Розглянути дисперсологічну класифікацію лікарських форм. Охарактеризувати вільнодисперсні, спумоїди та зв'язанодисперсні системи.

Завдання 4. Схематично зобразити прилад для визначення розпадання твердих лікарських форм «Кошик, що коливається», вказати його основні конструктивні особливості і принцип роботи.

Завдання 5. Схематично зобразити прилад для визначення розчинення твердих лікарських форм «Кошик, що обертається», вказати його основні конструктивні особливості і принцип роботи.

Завдання 7. Схематично зобразити прилад для визначення розчинення м'яких желатинових капсул «Прилад з проточною кюветою».

Завдання 7. Описати біофармацевтичні методи, які використовуються для вивчення ефективності вивільнення АФІ з мазей та інших ЛФ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем.

Завдання 8. Вказати основні конструктивні особливості та принцип роботи приладу для визначення розпадання супозиторіїв.

Лабораторна робота № 2

Тема: Вплив ступеня подрібнення лікарських речовин на швидкість їх вивільнення з лікарських форм

Актуальність: Швидкість та повнота всмоктування лікарської речовини з лікарської форми значно залежить від розміру її частинок. Це, в свою чергу, безпосередньо впливає на терапевтичну ефективність лікарського засобу. Тому визначення вивільнення діючих речовин із ЛФ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем залежності від ступеня дисперсності лікарських речовин є актуальним.

Навчальні цілі:

Знати:

- фізико-хімічні властивості лікарських речовин;
- ступені подрібнення порошків;
- якісні реакції на функціональні групи препаратів;
- технологію приготування мазей.

Вміти:

- подрібнювати порошки;
- готувати суспензійні мазі;
- оцінювати ступінь вивільнення лікарських речовин з мазей методом «агарових пластинок».

Контрольні питання

1. Фармацевтичні фактори їх класифікація.
2. Гетерогенні та гомогенні дисперсні системи.
3. Фізичні властивості лікарських речовин які впливають на дію мазей.
4. Характеристика ступенів подрібнення діючих речовин.
5. Способи подрібнення.
6. Поняття про поліморфізм.
7. Вплив агрегатного стану діючих речовин на терапевтичну дію лікарського засобу.
8. Методика приготування “агарових пластинок”.
9. Визначення швидкості вивільнення діючих речовин з мазей методом дифузії в агар.
10. Статистична обробка результатів дослідження.

Самостійна аудиторна робота

Завдання 1. Приготувати 2% агаровий гель і “агарові пластини”.

Агаровий гель готують у попередньо старованому скляному чи емальованому посуді, щільно закритому кришкою. Відважують розраховану кількість агару, заливають його водою очищеною і залишають на 30 хвилин для набухання. Набухлий агар нагрівають до кипіння, доводять водою до необхідної ваги, додають 5% реактиву (10% розчин хлориду заліза (III)). Приготовлений агаровий гель розливають в чашки Петрі з горизонтальною поверхнею дна двома порціями по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції на поверхні агару

поміщають 3 пластмасові циліндри і заливають другий шар агару. Чашки залишають в прохолодному місці для застигання, після чого виймають циліндри. Одержують агарові пластинки з лунками для наступного поміщення мазей.

ЗАВДАННЯ 2. Виготовити по 2,0 г 10% мазей саліцилової кислоти з різним ступенем подрібнення діючої речовини.

Для приготування трьох мазей з різним ступенем подрібнення саліцилової кислоти як основу використовують вазелін. Частину вазеліну підплавляють на водяній бані і змішують з саліциловою кислотою, яку вводять у мазь за типом суспензій. Для одержання фракцій різного ступеня дисперсності використовують різні технологічні прийоми. Для одержання мазі з найбільшим розміром частинок лікарську речовину вводять в основу без попереднього подрібнення. В другий зразок мазі саліцилову кислоту вводять, попередньо подрібнюючи товкачиком в ступці у сухому вигляді. Для одержання мазі з найдрібнішими частинками лікарську речовину подрібнюють в ступці з допоміжною рідиною (96% етанолом у розрахунку 5 крапельна 1 грам лікарської речовини) до повного звітрювання спирту, поступово додаючи основу.

ЗАВДАННЯ 3. Визначити швидкість вивільнення саліцилової кислоти з мазей.

Мазі, які містять саліцилову кислоту з різним ступенем дисперсності поміщають в лунки чашок Петрі з агаром; для кожного зразка використовують по 2 чашки Петрі і по 3 лунки ($n = 6$). Чашки нумерують і ставлять в термостат на 30 хвилин. Лікарська речовина, вивільняючись із мазі, дифундує в агаровий гель, утворюючи з реактивом забарвлену зону. Через кожні 10 хвилин лінійкою вимірюють діаметр забарвленої зони. У випадку необхідності (при утворенні еліпса) вимірюють більший і менший діаметри і визначають середнє значення діаметру забарвленої зони. Результати вимірювань вносять в таблицю:

Таблиця 1. Залежність діаметру забарвленої зони від часу проведення дослідження

Досліджувана мазь	№ лунки	Діаметр забарвленої зони, мм			
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
1. Мазь з неподрібненою ЛР	1.1				
	1.2				
	1.3				
	1.4				
	1.5				
	1.6				
	Сер. знач				
2. Мазь з подрібненою ЛР в ступці	2.1				
	2.2				
	2.3				
	2.4				
	2.5				
	2.6				
	Сер. знач				

3. Мазь з диспергованою ЛР з 96% етанолом	3.1				
	3.2				
	3.3				
	3.4				
	3.5				
	3.6				
	Сер. знач				

ЗАВДАННЯ 4. Провести статистичну обробку отриманих результатів дослідження. Зробити висновок про фармацевтичну доступність виготовлених мазей.

Визначають середнє арифметичне (m) діаметрів забарвлених зон 6-ти паралельних дослідів:

$$m = \frac{d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6}{6}, \text{ мм (1) і відхилення (a) даних кожного досліді.}$$

№ досліді	a
1	- 0,6
2	+ 0,4
3	+ 0,2
4...	...

Числові значення відхилень (a) від середнього арифметичного із знаком „+” або „-” сумують, не звертаючи уваги на алгебраїчні знаки:

Наприклад: $\Sigma a = 0,6 + 0,4 + 0,2 \dots = 1,2$

Середню помилку середнього арифметичного розраховують за формулою:
 $m = \pm \Sigma a \cdot k$ (2); $k = 0,2904$

де, k – величина, яка залежить від кількості паралельних дослідів для кожного зразка мазі ($n = 6$).

Аналогічно опрацьовують одержані результати з другим і третім зразком мазі. Дані статистичної обробки занести у вищенаведену таблицю результатів досліджень.

ЗАВДАННЯ 5. На основі експериментальних даних скласти графіки залежності діаметрів забарвлених зон від часу проведення дослідження. За побудованими графіками зробити висновок про вплив ступеню подрібнення саліцилової кислоти на її вивільнення із мазей.

Лабораторна робота №3

Тема: Вплив природи допоміжних речовин на процес вивільнення лікарських засобів з лікарських форм

Актуальність: Вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотерапевтичну ефективність лікарських препаратів є однією з базових вимог у процесі розробки лікарських препаратів. Наслідками нераціонального застосування допоміжних речовин є зниження, зміна або й повна втрата терапевтичної дії лікарського препарату. Необхідним є комплекс наукових досліджень щодо вибору допоміжних речовин, беручи до уваги їх функціональне призначення, забезпечення біодоступності, технологічні характеристики, економічність та ін. Тому вивчення принципів підбору допоміжних речовин є актуальним при підготовці фармацевтів.

Навчальні цілі:

Знати:

- фізико-хімічні властивості компонентів пропису;
- якісні реакції на функціональні групи препаратів;
- технологію приготування мазей на різних основах;
- метод дифузії лікарської речовини через напівпроникну мембрану;
- методи визначення константи вивільнення та часу напіввивільнення

Вміти:

- готувати мазі на різних основах;
- використовувати метод дифузії лікарської речовини через напівпроникну мембрану;
- використовувати метод «агарових пластинок» для визначення
- будувати криві кінетики вивільнення лікарських речовин з мазей.

Контрольні питання

1. Класифікація груп допоміжних речовин для виготовлення лікарських форм, їх призначення.
2. Нормування вмісту допоміжних речовин.
3. Механізми і ступінь впливу допоміжних речовин дію лікарських засобів.
4. Значення наукового підходу у процесі підбору допоміжних речовин.
5. Фармакотерапевтична класифікація мазей.
6. Вимоги до мазевих основ і вплив їх фізико-хімічних властивостей на біодоступність мазей.
7. Механізм проникнення лікарських речовин з мазей через шкіру.
8. Фактори що впливають на проникність шкірного покриву для лікарських речовин.
9. Будова приладу для діалізу по Кривчинському.
10. Побудова фармакокінетичної прямої.
11. Основні характеристики процесу вивільнення лікарських речовин (максимальна концентрація, час досягнення максимальної концентрації, площа під кривою, константа вивільнення, час напіввивільнення).

Самостійна аудиторна робота на занятті

Частина 1. Вивчення впливу природи допоміжних речовин на ступінь вивільнення ЛР з м'яких ЛФ через напівпроникну мембрану.

Завдання 1.1 Зібрати прилад для визначення ступеня вивільнення лікарської речовини із мазей через напівпроникну мембрану.

Для визначення ступеня вивільнення лікарської речовини із мазей використовується прилад для діалізу по Кривчинському, який складається з зовнішньої скляної посудини (хімічний стакан місткістю 250 г) і внутрішньої посудини – діалізної трубки, закріпленої у штативі Діалізною напівпроникною мембраною служить неламінована целофанова плівка або пергаментний папір загальною площею 20 см².

Завдання 1.2. Приготувати по 2,0 г 10% мазей сульфацилу натрію з використанням різних мазевих основ (вазелін, розчин метилцелюлози, емульсійна основа).

Завдання 1.3. Встановити вплив природи маzewої основи на швидкість вивільнення лікарської речовини із мазей.

0,5 г мазі за допомогою шпателя наносять на діалізну мембрану рівномірним шаром, яку після цього нерухомо закріплюють на кінці діалізної трубки гумкою. Діалізну трубку вносять в хімічний стакан з діалізним середовищем (50 мл очищеної води) і занурюють на глибину не більше 2 мм. Воду очищену попередньо нагрівають до 37⁰С. Прилад ставлять в термостат, де проходить дифузія лікарської речовини через мембрану при 37⁰С протягом 2-3 годин. Відбір проб діалізату (по 50 мл) проводять через кожні 15 хвилин з повною заміною розчинника.

Завдання 1.4 Провести кількісне визначення сульфацилу натрію у діалізаті.

До 50 мл діалізату додають 2-3 краплі метилового оранжевого і титрують 0,1 н розчином НСІ до появи стійкого рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 н розчину НСІ = 0,02773 г сульфацилу натрію.

Кількість сульфацилу натрію розраховують за формулою:

$$X\% = \frac{V \cdot 0,02773 \cdot 100\%}{0,2}$$

де, V – кількість мл 0,1 н розчину НСІ, яка пішла на титрування діалізату.

Дані проведеного дослідження заносять у таблицю:

Мазева основа	Кількість лікарської речовини, мг			
	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Вазелін				
Розчин метилцелюлози				
Емульсійна основа				

Завдання 1.5 На основі експериментальних даних побудувати графіки залежності ступеню вивільнення досліджуваної речовини від природи маzewої основи. Розрахувати константи вивільнення, час напіввивільнення сульфацилу натрію з мазей. Зробити висновок про біологічну доступність лікарської речовини.

Частина 2. Вивчення впливу природи допоміжних речовин на ступінь вивільнення ЛР з м'яких ЛФ методом «агарових пластинок»

Завдання 2.1 Приготування мазевих основ і 10% мазей з настойкою софори японської.

Мазеві основи готували згідно рецептури і технології, що наведено у табл. 1 і 2.

Таблиця 1. Рецептура досліджуваних основ

№ ос-ви	Основа-носії	Склад основи	Кількість, г
1	Гелева основа	Карбопол Ultrez 10 Триетаноламін Вода очищена	1,0 0,5 до 100,0
2	Абсорбційна основа	Вазелін Ланолін безводний	80,0 20,0
3	Емульсійна основа в/м (Кутумової)	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
4	Емульсійна основа м/в	Олія соняшникова Емульгатор № 1 Вода очищена	20,0 8,0 до 100,0

Таблиця 2. Технологія модельних рецептур основ

№ ос-ви	Основа	Технологія виготовлення
1	Гелева основа	У скляну підставку відмірюють 98,5 мл води очищеної. На ручних терезах ТР-5 відважують 1,0 г карбополу Ultrez 10, який насипають тонким шаром на воду і залишають для набухання при перемішуванні електричною мішалкою протягом (15 - 30) хв. Після цього дисперсію карбополу нейтралізують триетаноламіном, який додають краплями.
2	Абсорбційна основа	Компоненти основи зважують на технічних терезах, сплавляють і перемішують до охолодження.
3	Емульсійна основа в/м (Кутумової)	На водяній бані сплавляють емульгатор Т-2 з вазеліном, додають частинами гарячу воду (65 - 70) °С при перемішуванні та продовжують гомогенізувати до охолодження й утворення однорідної маси.
4	Емульсійна основа м/в	На водяній бані сплавляють емульгатор № 1 із соняшниковою олією. Воду ділять на 2 частини: 1/3 води нагрівають до температури 85-90 °С і додають до масляної фази при інтенсивному перемішуванні (первинна емульсія). Тоді до утвореної суміші при перемішуванні додають решта нагрітої до 65 – 70 °С води очищеної і продовжують гомогенізувати до охолодження й утворення маси кремоподібної консистенції.

До отриманих основ (90,0 г) додавали по 10,0 г настойки софори японської, ретельно перемішуючи. при основами з додаванням 10% настойки софори японської.

Завдання 2.2. Приготувати 2% агаровий гель і “агарові пластини”.

Агаровий гель готують у попередньо старованому скляному чи емальованому посуді, щільно закритому кришкою. Відважують розраховану кількість агару, заливають його водою очищеною і залишають на 30 хвилин для набухання. Набухлий агар нагрівають до кипіння, доводять водою до необхідної ваги, додають 5% реактиву (10% розчин хлориду заліза (III)). Приготовлений агаровий гель розливають в чашки Петрі з горизонтальною поверхнею дна двома порціями по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції на поверхні агару поміщають 3 пластмасові циліндри і заливають другий шар агару. Чашки залишають в прохолодному місці для застигання, після чого виймають циліндри. Одержують агарові пластинки з лунками для наступного поміщення мазей.

Завдання 2.3. Визначити швидкість вивільнення фенольних сполук настойки з мазей на різних основах.

Мазі на різних основах з настойкою софори японської у кількості 0,5 г поміщають в лунки чашок Петрі з агаром; для кожного зразка використовують по 2 чашки Петрі і по 3 лунки (n = 6). Чашки нумерують і ставлять в термостат на 30 хвилин. Лікарська речовина, вивільняючись із мазі, дифундує в агаровий гель, утворюючи з реактивом забарвлену зону. Через кожні 10 хвилин лінійкою вимірюють діаметр забарвленої зони. У випадку необхідності (при утворенні еліпса) вимірюють більший і менший діаметри і визначають середнє значення діаметру забарвленої зони. Результати вимірювань вносять в таблицю:

Таблиця 3. Залежність діаметру забарвленої зони від часу проведення дослідження

Досліджувана мазь	№ лунки	Діаметр забарвленої зони, мм			
		15 хв	30 хв	40 хв	60 хв
4. Мазь з карбополовою основою	1.1				
	1.2				
	1.3				
	1.4				
	1.5				
	1.6				
	Сер. знач				
5. Мазь з адсорбційною основою	2.1				
	2.2				
	2.3				
	2.4				
	2.5				
	2.6				
	Сер. знач				
6. Мазь з основою Кутумової в/м	3.1				
	3.2				
	3.3				
	3.4				
	3.5				
	3.6				
	Сер. знач				

7. Мазь з емульсійною основою. м/в	4.1				
	4.2				
	4.3				
	3.4				
	4.5				
	4.6				
	Сер. знач				

Завдання 2.4. Провести статистичну обробку отриманих результатів дослідження. На основі експериментальних даних скласти графіки залежності діаметрів забарвлених зон від часу проведення дослідження. За побудованими графіками зробити висновок про вплив виду основи на швидкість вивільнення діючих речовин.

Лабораторна робота №4

Тема: Вплив виду лікарської форми на процес вивільнення лікарських речовин з лікарських форм

Актуальність теми: Раціональний підбір лікарської форми є одним з основних у біофармацевтичних дослідженнях, оскільки від її виду залежить швидкість і повнота процесів вивільнення та всмоктування лікарських речовин, а іноді і прояв ними небажаної побічної дії. Тому порівняльне визначення біологічної доступності лікарських речовин із різних видів лікарських форм є актуальним.

Навчальні цілі:

Знати:

- фізико-хімічні властивості лікарських речовин, які є компонентами лікарської форми;
- гранули як ЛФ і методи їх виготовлення;
- методи виготовлення таблеток;
- вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну активність таблеток;
- методи отримання капсул.

Вміти:

- застосовувати методи “in vitro” для визначення вивільнення лікарських засобів з лікарських форм;
- узагальнювати отримані дані і робити висновки про залежності терапевтичного ефекту від виду лікарської форми.

Контрольні питання

1. Біофармацевтична класифікація лікарських форм.
2. Переваги та недоліки різних видів лікарських форм.
3. Гранули як ЛФ, особливості технології.
4. Методи одержання таблеток. Вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну активність таблеток.

5. Желатинові капсули, одержання і методи заповнення. Вплив фармацевтичних факторів на їхню терапевтичну активність.

6. Лікарські засоби для вагінального та ректального застосування і методи їх оцінки.

7. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.

8. Фактори, що впливають на стабільність лікарської форми.

9. Ентеральні шляхи введення лікарських речовин в організм.

10. Парентеральні шляхи введення лікарських речовин в організм.

11. Залежність швидкості та сили дії від шляхів введення.

12. Способи керування процесами вивільнення лікарських речовин із лікарських форм.

13. Біофармацевтичні аспекти удосконалення виробництва лікарських форм.

Самостійна аудиторна робота

ЧАСТИНА 1. Встановити вплив виду твердої ЛФ на процес вивільнення ЛР з використанням тесту «Розчинність».

Завдання 1.1 Встановити вплив виду лікарської форми на процес вивільнення диклофенаку натрію «*in vitro*». Об'єктом дослідження є таблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою «Диклофенак» і капсули «Диклофенак натрію» по 0,25.

Для проведення експерименту використовують прилад «Кошик, що обертається», де середовищем розчинення є вода очищена (0,5 л) з температурою $37 \pm 1^\circ\text{C}$, швидкість обертання кошика дорівнює 100 об/хв.

Випробувану таблетку поміщають у сухий кошик, що опускають у середовище розчинення так, щоб відстань до дна посудини дорівнювала 20 ± 2 мм. Посудину закривають кришкою і приводять кошик в обертання, що триває до повного розчинення таблетки.

Динаміка розчинення таблеток і капсул «Диклофенак»

№ за/п	Препарат	Час повного розчинення, хв	Час відбору проб, хв	Вивільнення АФІ, %
1	Таблетки «Диклофенак» (0,25)			
2	Капсули «Диклофенак натрію»(0,25)			

Завдання 1.2. Провести статистичну обробку отриманих результатів дослідження. Зробити висновок про фармацевтичну доступність лікарських засобів.

ЧАСТИНА 2. Встановити вплив виду твердої ЛФ на процес вивільнення ЛР з використанням тесту «Розпадання».

Для оцінки біодоступності твердих ЛФ (таблеток, капсул, гранул) прийнятий тест розпадання, визначення якого проводиться методом *in vitro* на приладі лабораторний ідентифікатор процесу розпадання («кошик, що коливається»). Випробування проводять відповідно до статті ДФУ «Розпадання таблеток і капсул» (ДФУ вид. 1, розд. 2.9.1, с. 151; доп. 1, с. 65; доп. 2, с. 131).

Методика. У кожен з шести трубок поміщають одну таблетку і, якщо вказано, поміщають диск; опускають кошик в посудину з рідиною, зазначеної в загальних й окремих статтях. Включають прилад, після закінчення зазначеного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток або капсул. Препарат витримує випробування, якщо всі таблетки або капсули розпалися. Допустима температура рідини становить 35–39°C. Допускається використовувати сітку з нержавіючого сталевого дроту, який прикріплюють до нижньої поверхні нижньої пластини, з розміром отворів 0,50 мм. Н

Норми розпадання таблеток:

- Для таблеток без оболонки як середовище використовують воду. Розпадання не більше 15 хв;
- Для таблеток, покритих оболонкою, за винятком плівкової, як середовище використовують воду. Розпадання не більше 60 хв;
- Для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, як середовище використовують воду. Розпадання не більше 30 хв;
- Для кишково-розчинних таблеток час розпадання в кислому середовищі (0,1 М розчин кислоти хлористоводневої) має бути не менше 1 год і вони повинні розпадатися в фосфатному буферному розчині з рН 6,8 не більше ніж за 60 хв, якщо немає вказівок в окремих статтях;
- Для шипучих таблеток як середовище використовують воду при температурі рідини від 15 °С до 25 °С. Розпадання не більше 5 хв;
- Для розчинних таблеток або таблеток, що диспергуються (без оболонки або вкритих плівковою оболонкою) як середовище використовують воду при температурі рідини від 15 °С до 25 °С. Розпадання не більше 3 хв;
- Таблетки для жування випробуванню на розпадання не підлягають.

ЧАСТИНА 3. Визначення міцності на стирання таблеток без оболонки і гранул.

Випробування дозволяє визначити стиранність таблеток без оболонки за певних умов, тобто пошкодження поверхні таблеток під дією механічного удару або стирання і проводиться за методикою описаної в ДФУ вид. 1 , розд. 2.9.7, С. 160 і доп. 1 , С. 73; доп. 2, С. 146.

Методика. При масі однієї таблетки менш 0,65 г для випробування беруть 20 таблеток; при масі однієї таблетки більше 0,65 г – 10 таблеток. Таблетки поміщають на сито номером 1000 і ретельно видаляють пил за допомогою стиснутого повітря або м'якого пензлика. Таблетки зважують (точна наважка) і поміщають в барабан. Після 100 обертів барабана таблетки витягують і знову ретельно видаляють пил.

Якщо на жодній з таблеток немає відколів або тріщин, таблетки зважують з точністю до міліграма. Зазвичай випробування проводять один раз. Якщо отримані результати викликають сумнів або втрата в масі перевищує 1%, випробування повторюють ще двічі і обчислюють середнє з трьох визначень. Якщо немає інших вказівок в окремій статті, втрата в масі повинна бути не більше 1% від сумарної маси піддослідних таблеток.

Лабораторна робота № 5

Тема: Вплив технологічних чинників на швидкість вивільнення лікарських речовин із лікарських форм та стабільність лікарських препаратів

Актуальність: Ефективність лікарського засобу залежить не тільки від природи і дози лікарської речовини, але й від технологічних стадій його виготовлення. Технологічний процес обумовлює вибір допоміжних речовин, які надають лікарським препаратам певних властивостей. Супозиторії за біологічною доступністю є на другому місці після ін'єкційних розчинів. Залежно від технологічного прийому (вливання чи викачування) біодоступність лікарських речовин із супозиторіїв буде відрізнятися. Вивчення методів визначення швидкості вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв виготовлених різними способами є важливим для майбутніх фармацевтів.

Навчальні цілі:

Знати:

- методи змішування емульсій;
- способи виготовлення супозиторіїв в аптечних і заводських умовах;
- принципи введення лікарських речовин до супозиторних і мазевих основ;
- методи приготування екстракційних препаратів;
- методи аналізу сульфаніламідних препаратів.

Вміти:

- готувати супозиторії методом викачування і методом виливання;
- використовувати метод дифузії лікарських речовин через напівпроникну мембрану, метод «агарових пластинок» для визначення біодоступності ЛР;
- проводити статистичну обробку результатів експерименту;
- будувати криві динаміки вивільнення лікарських речовин з ЛФ.

Контрольні питання

1. Ступінь впливу технологічного фактору на фармакотерапію.
2. Розробка науково обгрунтованих підходів до приготування лікарських засобів.
3. Види технологічних операцій та процесів.
4. Технологічний регламент і його роль у забезпеченні якості лікарських засобів.
5. Взаємозв'язок між стабільністю лікарських засобів та фармацевтичними чинниками
6. Способи стабілізації гетерогенних дисперсних систем.
7. Допоміжні речовини що використовуються у виробництві супозиторіїв, їх класифікація.
8. Супозиторні основи, їх характеристика.
9. Вимоги до супозиторних основ і вплив їх фізико-хімічних властивостей на біодоступність.

10. Використання поверхнево-активних речовин з метою заміни способу введення діючих речовин.

11. Фармацевтичні несумісності у різних лікарських формах та можливі способи їх усунення.

12. Методи визначення стабільності лікарських засобів.

Самостійна аудиторна робота

ЧАСТИНА 1. Вивчення впливу методу приготування супозиторій на швидкість вивільнення ЛР методом дифузії через напівпроникну мембрану.

Завдання 1.1. Приготувати супозиторії з сульфацилом натрію методом викачування і методом виливання.

Супозиторії готують масою 2,0 г методом викачування на маслі какао та методом виливання на поліетиленоксидній основі. До складу кожного супозиторію вводять по 0,2 г сульфацилу натрію.

Метод викачування: спочатку препарат вимішують в ступці з розрахованою кількістю супозиторної основи, потім на дошці пілюльної машинки формують супозиторії, які використовують для біофармацевтичних досліджень.

Метод виливання: склад поліетиленоксидної супозиторної основи:

ПЕО-1500	30%
ПЕО-6000	50%
Вода очищена	20%

Розраховані кількості компонентів основи сплавляють у ступці на водяній бані. До розтопленої основи вводять лікарську речовину, перемішують. Теплу супозиторну масу виливають у форму для супозиторіїв на 2,0 г, залишають для застигання.

Завдання 1.2. Визначити ступінь вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв.

Для визначення ступеню вивільнення сульфацилу натрію із супозиторіїв використовують прилад по Л. Кривчинському. Діалізну трубку опускають на глибину 5 мм в хімічний стакан місткістю 250 мл, в якому є 50 мл води очищеної; на напівпроникну мембрану наносять подрібнений на дрібні шматочки супозиторій. Прилад поміщають в термостат на годину. Відбір проб діалізату (по 50 мл) проводять кожні 15 хвилин з повною заміною розчинника.

Методика кількісного визначення сульфацилу натрію

До 50 мл діалізату додають 1-2 краплі метилового оранжевого і титрують 0,1 н розчином HCl до появи стійкого рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 н розчину HCl = 0,02773 г сульфацилу натрію

Кількість сульфацилу натрію розраховують за формулою:

$$X\% = \frac{V \cdot 0,02773 \cdot 100\%}{0,2}$$

де, V – кількість мл 0,1 н розчину HCl, яка пішла на титрування діалізату. Одержані дані заносять у таблицю:

Основа для супозиторіїв	Кількість лікарської речовини, %			
	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Масло какао	0,02	0,05	0,11	0,14
Поліетиленоксидна основа	0,04	0,075	0,125	0,154

Завдання 1.3. На основі експериментальних даних побудувати графіки залежності ступеню вивільнення досліджуваної речовини з лікарської форми від природи супозиторної основи та застосованої технології.

ЧАСТИНА 2. Вплив методу приготування на дисперсність внутрішньої фази емульсійної мазі.

Завдання 2.1. Приготування емульсійної мазі методом прямого і зворотного емульгування.

Склад мазі:

Олія шипшини 5,0

Олія соняшникова 15,0

Емульгатор №1 8,0

Вода очищена 72,0

Метод приготування

Пряме емульгування	Зворотне емульгування
На водяній бані сплавляють емульгатор № 1 із соняшnikовою і шипшиною олією. Воду нагрівають до температури 85-90 °С. Олійний сплав уводять до водної фази при інтенсивному перемішуванні (; гомогенізацію продовжують до повного охолодження й утворення маси кремоподібної консистенції.	На водяній бані сплавляють емульгатор № 1 із соняшnikовою і шипшиною олією. Воду ділять на 2 частини: 1/3 води нагрівають до температури 85-90 °С і додають до масляної фази при інтенсивному перемішуванні (первинна емульсія). Тоді до утвореної суміші при перемішуванні додають решта нагрітої до 65 – 70 °С води очищеної і продовжують гомогенізувати до охолодження й утворення маси кремоподібної консистенції.

Завдання 2.2. Вивчення дисперсності емульсійної мазі мікроскопічним методом

Визначення ступеня дисперсності та лінійних розмірів дисперсної фази емульсійних систем проводять методом оптичної мікроскопії (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.9.37, ст. 481–483).

Із середньої проби приготовлених зразків емульсійної мазі типу масло/вода беруть наважку 0,05 г і переносять на предметне скло. Тоді поміщають над водяною банею до розплавлення основи, додають краплю 0,1 % розчину метиленового синього і перемішують. Пробу накривають покривним склом, фіксують його шляхом легкого натискання, тоді розглядають під мікроскопом і фотографують. Розміри виміряють за допомогою мікрометричної лінійки.

Згідно з отриманими результатами зробити висновок про вплив методу емульгування на однорідність і ступінь дисперсності емульсійної мазі.

Завдання 2.3. Дослідження впливу методу приготування мазі на швидкість вивільнення БАР в «агарове середовище».

Для проведення біофармацевтичного аналізу готували 2 % агаровий гель, який заливали у чашки Петрі. З огляду на те, що основними БАР олії шипшини є ліпофільні речовини (жирні кислоти і фітостероли), як реактив в агарі було використано спирто-гліцериновий розчин Судану-III в кількості 25 %. У чашках Петрі робили шість лунок діаметром 8 мм, які заповнювали досліджуваними зразками по 0,5 г і витримували в термостаті при 37 °С протягом 2 годин. Діючі речовини проникали в агаровий гель і утворювали з реактивом зони, забарвлені в яскраво-оранжевий колір. Діаметр забарвлених зон вимірювали через кожні 15 хв протягом 2 годин.

Завдання 2.4. Провести статистичну обробку отриманих результатів дослідження. На основі експериментальних даних скласти графіки залежності діаметрів забарвлених зон від часу проведення дослідження. За побудованими графіками зробити висновок про вплив технології на швидкість вивільнення БАР.

Лабораторна робота №6

Тема: Біологічна і фармацевтична доступність лікарських препаратів. Вплив біологічних чинників і чинників зовнішнього середовища на дію лікарських засобів.

Сучасні лікарські форми. Оптимізація складу і технології лікарських засобів

Актуальність: Встановлено, що препарати, які мають одні і ті ж активні речовини, лікарські форми і дозування, але випускаються різними фірмами-виробниками, так звані препарати-генерики, можуть розрізнятися як за терапевтичною ефективністю, так і за частотою виникнення та вираженості побічних ефектів. Однією з важливих причин таких відмінностей є біологічна доступність АФІ з лікарської форми, тобто період її дії і ступінь всмоктування. На дію препарату і ступінь його надходження в організм людини може в значній мірі впливати характер вивільнення активної речовини, що міститься в лікарському засобі.

Навчальні цілі:

Знати:

- поняття біологічної доступності, біоеквівалентності, фармацевтичної доступності;
- механізми всмоктування АФІ в організмі;
- вплив біологічних факторів на кінетику всмоктування АФІ;
- графічний метод розрахунку площі під фармакокінетичною кривою, методи визначення константи вивільнення і константи елімінації;
- біофармацевтичну класифікацію лікарських форм;
- групи допоміжних речовин, що використовують в технології ліків.

Вміти:

- використовувати метод визначення метаболітів у сироватці крові для визначення біодоступності;
- будувати криві динаміки вивільнення лікарських речовин з супозиторіїв, розраховувати площі під фармакокінетичними кривими, проводити порівняльний аналіз отриманих даних;
- обирати раціональну технологію при виробництві ЛФ для забезпечення їх якості і оптимальної дії АФІ;
- проводити оцінку якості ЛФ за органолептичними і фармако-технологічними показниками;
- розробляти технологічні схеми виробництва лікарських форм.

Контрольні питання

1. Поняття про біологічну доступність лікарських засобів. Види біологічної доступності.
2. Біоеквівалентність як визначальна характеристика дії відтвореного препарату. Дослідження біоеквівалентності.
3. Поняття про терапевтичну нееквівалентність.
4. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику.
5. Вплив фізико-хімічних властивостей лікарських речовин на фармакокінетичну активність лікарських засобів.
6. Фармацевтична доступність. Методи її визначення.
7. Вивчення біодоступності при розробці нових препаратів, контролю вже існуючих і порівняльної оцінки лікарських препаратів, виготовлених різними підприємствами-виробниками.
8. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичної кривої і ступенів всмоктування ліків. Визначення константи всмоктування й елімінації.
9. Механізми всмоктування лікарських речовин. Фактори, які впливають на всмоктування.
10. Вплив фізіологічних факторів на кінетику всмоктування пероральних і ректальних лікарських форм.
11. Вплив магнітного поля та метеорологічних факторів, на біологічну доступність ліків.
12. Вплив віку та статі людини на біологічну доступність АФІ. Залежність біодоступності лікарських засобів від біоритмів людини.
13. Вплив алкоголю та нікотину на ефективність лікарських засобів.
14. Взаємодія лікарських препаратів з їжею. Вплив рідини для запивання ліків на їх терапевтичну активність.
15. Особливості дії лікарських речовин у разі повторних уведень (кумуляція, звикання, залежність).
16. Вимоги до лікарських форм на сучасному етапі розвитку біофармації
17. Шляхи удосконалення традиційних лікарських форм.
18. Способи підвищення розчинності важкорозчинних сполук.
19. Терапевтичні системи з регульованим вивільненням лікарських речовин, їх класифікація.
20. Основні напрямки удосконалення лікарських препаратів та розвитку біофармацевтичних досліджень.

Самостійна аудиторна робота

ЧАСТИНА 1. Визначення біологічної доступності АФІ методом «in vivo».

Завдання 1.1. Встановити залежність біологічної доступності лікарської речовини від виду лікарської форми методом «in vivo».

Досліджувані лікарські форми вводять кроликам в однакових дозах.

Об'єктом дослідження служать порошок парацетамолу та супозиторії з парацетамолом.

Приготування порошків

1,0 парацетамолу змішують з 2,0 глюкози за правилами змішування складних порошків. Отриману суміш розділяють на 10 доз і пакують у парафіновані капсули.

Приготування супозиторіїв

Супозиторії готують масою 1,5 г методом виливання.

Дозу парацетамолу в супозиторіях розраховують виходячи з того, що на 1 кг маси кролика має бути введено 0,05 речовини. Розраховують кількість основи. Парацетамол розчиняють в расплавленій основі, що складається з 80% ПЕО-1500 і 20% ПЕО-400, виливають у форму, змащену олією вазеліноюю і поміщають в холодильник. Після охолодження свічку загортають в косиночку і поміщають в коробочку.

Дослід проводять на 2-х кроликах масою 2,0-2,5 кг.

Одному кролику з допомогою зонда вводять порошок, попередньо розчинений у невеликій кількості води, а другому - супозиторій. Забір крові проводять через 30 хв, 1 год та 1,5 год після введення лікарських препаратів.

Біодоступність парацетамолу визначають згідно напівлогарифмічної діаграми плазмового рівня парацетамолу, співвіднесеного до часу.

Отримані дані занести в таблицю:

Лікарська форма	30 хв	60 хв	90 хв
Порошок парацетамолу			
Супозиторії парацетамолу			

Завдання 1.2. На основі експериментальних даних побудувати графіки залежності біодоступності лікарської речовини від лікарської форми і способу введення.

Завдання 1.3. Розрахувати площі під кривими, константи елімінації, час напіввивільнення парацетамолу. Зробити висновок про біологічну доступність.

ЧАСТИНА 2. Приготування сучасних ЛФ

Завдання 2.1. Приготувати зразки swor-емульсій з використанням емульгатора у різних концентраціях.

Приготувати по 10,0 г зразків swor-емульсій.

Зразок 1

Олія персикова – 10,0

Емульгатор гліцерину моностеарат -2,0

Натрію лаурилсульфат – 1,0

Води очищеної до 100,0

Зразок 2

Олія персикова – 15,0

Емульгатор гліцерину моностеарат -2,0

Натрію лаурилсульфат – 1,0

Води очищеної до 100,0

Зразок 3

Олія персикова – 10,0

Емульгатор гліцерину моностеарат -4,0

Натрію лаурилсульфат – 2,0

Води очищеної до 100,0

Завдання 2.2. Визначити органолептичні характеристики приготовлених зразків swor – емульсій. Одержані результати оформити у вигляді таблиці.

Завдання 2.3. Зробити висновок про вплив співвідношення компонентів на характеристики лікарської форми.

Лабораторна робота №7

Тема: Контрольна робота

Актуальність: Контрольна робота забезпечує поглиблений контроль вивчених студентами теоретичних і практичних основ біофармації для наукового обґрунтування вибору лікарської форми та технології виробництва лікарських форм. Засвоєння теорії та практики біофармацевтичних аспектів виготовлення ліків необхідно майбутнім провізорам для виконання обов'язків фахівця.

Навчальні цілі:

Знати:

- класифікацію лікарських форм залежно від їх агрегатного стану і шляхів основні поняття фармакокінетики на етапах всмоктування, розподілу, біотрансформації і виведення лікарських речовин з організму людини;
- фармацевтичні фактори, які впливають на біологічну доступність ліків;
- недоліки і переваги кожного із шляхів введення лікарських препаратів до організму людини;
- фізико-хімічні властивості лікарських і допоміжних речовин;
- методи біофармацевтичної оцінки якості лікарських препаратів;
- фактори, які впливають на терапевтичну ефективність лікарських форм.

Вміти:

- працювати з аналітично-нормативною документацією, науковою і довідковою літературою з метою вивчення впливу біофармації на розвиток теорії і практики виробництва лікарських препаратів;
- порівнювати і характеризувати переваги і недоліки різних видів лікарських форм;
- підбирати групи допоміжних речовин для виготовлення різних видів лікарських форм в залежності від їх фізико-хімічних властивостей;
- оцінювати результати біофармацевтичних досліджень;

– вибрати раціональний спосіб і технологічні прийоми приготування різних лікарських форм.

Теоретичні питання

1. Біофармація як науковий напрямок і її значення при розробці вмісту і технології лікарських форм.
2. Основні завдання біофармації на сучасному етапі і їх роль для практичної охорони здоров'я.
3. Основні терміни біофармації.
4. Фармацевтичні фактори їх класифікація.
5. Біофармацевтична класифікація лікарських форм.
6. Переваги і недоліки різних лікарських форм.
7. Основні біофармацевтичні методи вивчення лікарських препаратів.

Методи "*in vitro*" та "*in vivo*"

8. Розпадання твердих лікарських форм. Методи визначення.
9. Поняття про розчинність. Методи оцінки розчинності.
10. Прилади для визначення розчинності.
11. Способи проходження лікарських речовин через мембрани.
12. Методика приготування "агарових пластинок".
13. Поняття про поліморфізм.
14. Вплив агрегатного стану діючих речовин на терапевтичну дію лікарського засобу.
15. Визначення швидкості вивільнення діючих речовин з мазей методом дифузії в агар.
16. Класифікація груп допоміжних речовин для виготовлення лікарських форм, їх призначення.
17. Нормування вмісту допоміжних речовин.
18. Механізми і ступінь впливу допоміжних речовин дію лікарських засобів.
19. Значення наукового підходу у процесі підбору допоміжних речовин.
20. Будова приладу для діалізу по Кривчинському.
21. Основні характеристики процесу вивільнення лікарських речовин (максимальна концентрація, час досягнення максимальної концентрації, площа під кривою, константа вивільнення, час напіввивільнення).
22. Вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну активність таблеток і капсул.
23. Лікарські засоби для вагінального та ректального застосування і методи їх оцінки
24. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
25. Фактори, що впливають на стабільність лікарської форми.
26. Шляхи введення лікарських речовин в організм. Залежність швидкості та сили дії ліків від шляхів введення.
27. Способи керування процесами вивільнення лікарських речовин із лікарських форм.
28. Біофармацевтичні аспекти удосконалення виробництва лікарських форм.
29. Ступінь впливу технологічного фактору на фармакотерапію

30. Розробка науково обґрунтованих підходів до приготування лікарських засобів.
31. Технологічний регламент і його роль у забезпеченні якості лікарських засобів.
32. Взаємозв'язок між стабільністю лікарських засобів та фармацевтичними чинниками
33. Способи стабілізації гетерогенних дисперсних систем
34. Використання поверхнево-активних речовин з метою заміни способу введення діючих речовин.
35. Фармацевтичні несумісності у різних лікарських формах та можливі способи їх усунення.
36. Поняття про біологічну доступність лікарських засобів. Види біологічної доступності.
37. Біоеквівалентність як визначальна характеристика дії відтвореного препарату. Дослідження біоеквівалентності.
38. Поняття про терапевтичну нееквівалентність.
39. Поняття про фармакодинаміку та фармакокінетику. Вплив фізико-хімічних властивостей лікарських речовин на фармакокінетичну активність лікарських засобів.
40. Фармацевтична доступність. Методи її визначення.
41. Розподіл та метаболізм речовин в організмі.
42. Вивчення біодоступності при розробці нових препаратів, контролю вже існуючих та порівняльної оцінки лікарських препаратів, виготовлених різними підприємствами-виробниками.
43. Механізми всмоктування лікарських речовин. Фактори, які впливають на всмоктування.
44. Визначення константи всмоктування й елімінації.
45. Вплив магнітного поля та метеорологічних факторів, на біологічну доступність ліків.
46. Вплив віку та статі людини на біологічну доступність.
47. Залежність біодоступності лікарських засобів від біоритмів людини.
48. Вплив алкоголю та нікотину на ефективність лікарських засобів.
49. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.
50. Вплив рідини для запивання ліків на їх терапевтичну активність.
51. Особливості дії лікарських речовин у разі повторних введень (кумуляція, звикання, залежність).
52. Вимоги до лікарських форм на сучасному етапі розвитку біофармації.
53. Шляхи удосконалення традиційних лікарських форм.
54. Способи підвищення розчинності важкорозчинних сполук.
55. Терапевтичні системи з регульованим вивільненням лікарських речовин, їх класифікація.
56. Матричні системи. Трансдермальні терапевтичні системи.
57. Магнітокеровані терапевтичні системи.
58. Застосування ліпосомних систем. Наносистеми.
59. Лікарські препарати, виготовлені з використанням принципу міцелоутворення.
60. Ліпідні мікросфери та ніосоми.

Перелік ситуаційних задач

1. На виробництві ін'єкційних розчинів новокаїну 0,25%, технолог використав як стабілізатор 0,1n розчин натрію гідроксиду і ампули зі скла марки АБ. Оцініть дії технолога.

2. Після стерилізації 25% розчину глюкози для ін'єкцій розчин набув жовтого забарвлення. Вкажіть ймовірні причини зміни забарвлення, стабілізатор, що використовується для приготування розчину і механізм його дії.

3. На виробництві 10% розчину кальцію глюконату для ін'єкцій було проведено розчинення при кімнатній температурі і стерилізація при температурі 120 °С. Вкажіть на недоліки в технології і їх ймовірні наслідки. З якою метою до розчину додають кальцію оксалат.

4. На заводі була отримана партія ін'єкційного розчину апоморфіну зеленого забарвлення. Які процеси зумовили зміну забарвлення. Вкажіть механізм стабілізації розчинів апоморфіну.

5. На заводі була отримана партія ін'єкційного розчину адреналіну рожевого забарвлення. Які процеси зумовили зміну забарвлення. Вкажіть механізм стабілізації розчинів адреналіну.

6. При виробництві розчинів гексаметилентетраміну для ін'єкцій проводили стерилізацію при температурі 100 °С і для фільтрації використали фільтр ХНДХФІ. Вкажіть на недоліки технології, відповідь обґрунтуйте.

7. Підприємство виготовляє олійні розчини. Розчин камфори в олії розлили в ампули, виготовлені зі скла марки НС-3. Чи правильно вчинив технолог, відповідь обґрунтуйте.

8. Підприємство виготовляє олійні розчини. При виробництві олійного розчину для ін'єкцій була використана як розчинник вазелінова олія, а для ампулювання – ампули зі скла марки НС-3. Оцініть дії технолога.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Відвідувач аптеки, що приймає таблетки Еритроміцину, потребує консультації, чим краще їх запивати: перекип'яченою водою, яблучним соком, чи зовсім не запивати? Надайте консультацію, відповідь обґрунтуйте.

21. Для фільтрування спиртового розчину йоду на заводі був використаний нутч-фільтр із залізною ємністю. Які технологічні порушення виробництва спиртового розчину йоду були допущені і до чого вони можуть призвести?

22. Завод із виробництва олійних ін'єкційних розчинів отримав ампули з маркуванням: ІІ-2В УСП-1, ІІ-2В АБ, ВВ-2 АБ. Які з них доцільно використати у виробництві і чому?

23. При виробництві ін'єкційних розчинів кофеїну-бензоату натрію 10%, технолог використав як стабілізатор 0,1н розчин кислоти хлоридної і ампули зі скла марки АБ. Оцініть дії технолога.

24. При виготовленні очних крапель з коларголом провізор-технолог використав натрію хлорид для створення ізотонічної концентрації розчину. Оцініть дії технолога. Запропонуйте допоміжні речовини для ізотонування колоїдних розчинів.

25. На фармацевтичному виробництві отримано тверді желатинові капсули, стінки яких тонкі і ламкі. На якій стадії технологічного процесу допущені порушення технологічних режимів і які? Відповідь обґрунтуйте.

26. На фармацевтичному виробництві отримано м'які желатинові капсули, на поверхні яких спостерігаються пухирці повітря і механічні вклучення. Які порушення допущені в технологічному процесі? Відповідь обґрунтуйте.

27. Як зміниться якість желатинових капсул, якщо при формуванні їх методом занурення знизити (підвищити) температуру маси, зазначену в регламенті? Відповідь обґрунтуйте.

28. При пресуванні таблеток, останні розриваються на дві частини, що пристають до пуансонів. У чому полягає технологічна помилка? Як її усунути?

29. При визначенні міцності таблеток на стирання різниця кінцевої маси 10 таблеток по відношенню до початкової складала 1,3%. Чи витримали таблетки випробування? Відповідь обґрунтуйте.

30. При визначенні міцності таблеток на стирання різниця кінцевої маси 10 таблеток по відношенню до початкової складала 0,6%. Чи витримали таблетки випробування? Відповідь обґрунтуйте.

31. Для приготування очної примочки з етакридину лактатом провізор-технолог використав в якості допоміжної речовини для створення ізотонічної концентрації натрію хлорид. Оцініть дії провізора.

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

33. Провізор готує цинкову пасту. У ступці він змішав рівні кількості цинку оксиду і крохмалю, тоді порошки розтер за правилом Дерягіна з частиною розтопленого вазеліну. До утвореної маси він залишок напівостиглої основи, ретельно перемішав і готову пасту переніс у відпускний флакон. Оцініть дії провізора.

Приклади розрахункових задач

1. У кульовому млині зі 100,0 г одержано 98,0 г подрібненого продукту. Після просіювання одержали просів в кількості 78,0 г і відсів 16,6 г. Скласти матеріальний баланс за стадіями (подрібнення, просіювання, за готовим продуктом) із врахуванням відходів. Знайти вихід (η), втрати (ϵ) і витратний коефіцієнт за готовим продуктом.

2. При визначенні міцності таблеток на стирання початкова маса 10 таблеток складала 5,212 г. Після стирання й знепилення - 5,114 г. Чи відповідають таблетки вимогам міцності? Опишіть методику проведення даного випробування, назвіть прилад.

3. В результаті проведення тесту на розчинення таблеток німесулідю 0,5 г, через 45 хв після початку проведення тесту досліджуваний розчин взяли на аналіз і отримали такі результати кількісного вмісту німесулідю: 0,382; 0,451; 0,558; 0,502; 0,423; 0,571. Чи відповідають показники вимогам ДФУ? Відповідь обґрунтуйте. Опишіть методику проведення даного випробування.

4. Середня маса таблетки за регламентом (приватній фармакопейній статті) 0,20. Окремі таблетки, узяті на аналіз, мають масу:

0,171	0,191	0,212	0,200
0,183	0,190	0,210	0,211
0,197	0,196	0,213	0,214
0,199	0,197	0,186	0,187
0,189	0,191	0,195	0,194

Чи правильно виготовлені таблетки? Якщо ні, то в чому погрішність? Вкажіть норми відхилень від середньої маси за ДФУ?

5. Таблетки складу (див. нижче). Вкажіть функцію допоміжних речовин, норми вмісту для тальку і кальцію стеарату.

Анальгіну	0,500
Крохмалю	0,013
Тальку	0,002
<u>Кальцію стеарату</u>	<u>0,050</u>
Середня маса	0,520

6. При виробництві солі карловарської штучної замість 200,0 г одержано 199,4 г готового продукту. Написати рівняння матеріального балансу, визначити вихід, втрати, розхідний коефіцієнт.

7. На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки "Цитрамон" з втратами (ϵ) 3,47%. Напишіть рівняння матеріального балансу на виготовлення 350 кг таблеток і розрахуйте розхідний коефіцієнт.

8. Фармпідприємство виготовляє таблетки "Фурацилін" з ефективністю 99,2%. Складіть рівняння матеріального балансу, знайдіть розхідний коефіцієнт і норму втрат на виготовлення 48 кг таблеток.

9. Виконати завдання:

- Складіть рівняння матеріального балансу.
- Розрахуйте вихід (η) і втрати (ϵ) на виробництво таблеток.
- Наведіть робочий пропис для промислового виготовлення цього лікарського засобу.

На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки анальгіну у кількості 500 паковань. Відомо, що в одному пакованні є 20 таблеток, $K_{\text{витр}} = 1,06$, склад на 1 таблетку:

Анальгіну	0,500
Крохмалю	0,040
Тальку	0,005
Кальцію стеарат	0,005
Середня маса	0,55

10. Виконати завдання:

- Складіть рівняння матеріального балансу.
- Розрахуйте вихід (η) і втрати (ϵ) на виробництво саліцилово-цинкової пасти.
- Наведіть робочий пропис для промислового виготовлення цього лікарського засобу.

На фармацевтичному підприємстві виготовляють саліцилово-цинкову пасту (Лассара) у кількості 1000 паковань. Відомо, що одне пакування містить 1 тубу, $K_{\text{витр}} = 1,02$, склад на 1 тубу, г:

Саліцилової кислоти	0,5
Цинку оксиду	6,25
Крохмалю картопляного	6,25
Парафіну білого	12,0
Маса вмісту туби	25,0

11. Складіть матеріальний баланс, визначте вихід, матеріальні втрати і видатковий коефіцієнт на стадіях змішування основи з ЛР, гомогенізації і по готовому продукту при одержанні 600 г цинкової мазі, знаючи що на стадії змішування вазеліну з цинку оксидом матеріальна втрата продукту складала 25 г, а на стадії гомогенізації 15.

12. При виробництві мазі борної 10% отримано 38,6 кг готового продукту, а кількість вихідних матеріалів складала 40 кг. Скласти робочий пропис з урахуванням видаткових норм для отримання 50 кг мазі.

Список рекомендованої літератури

1. Біофармація: підручник для студентів закладів вищої освіти / В.В. Гладишев, Л.Л. Давтян, І.А. Бірюк та ін. За редакцією В.В. Гладишева. Дніпро: ЧМП «Економіка». 2022. 176 с.

2. Біофармація: підручник для студентів закладів вищої освіти / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. А. Зупанець. За ред. О. І. Тихонова 2-е вид., перероб. і доповн. Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2019. 224 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с., Т. 2. 724 с., Т. 3. 732 с.

Додаткова література

4. Біофармація: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. медич. навч. закл. IV рівня акредитації / О. І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та ін.; За ред. О. І. Тихонова. Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2010. 240 с.

5. Перцев І.М., Пиминов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / За ред. І.М. Перцева. Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 728 с.

6. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ.фармац. навч. закл. / авт.: О.А.Рубан, І.М.Перцев, С.А.Куцеко, Ю.С.Маслій; за ред. І.М.Перцева. – Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.