

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

БИОФАРМАЦИЯ

Модуль 1

**Учебно-методическое пособие для студентов
фармацевтического факультета заочной
формы обучения по специальностям «Фармация» и
«Технология парфюмерно-косметических средств»**

**Запорожье
2016**

УДК 615.015.4(072)
ББК 52.8я73
Б 63

Учебно-методическое пособие разработали:

проф. Гладышев В.В.
доц. Бирюк И.А.,
ст.преп. Куринной А.В.,
доц. Пучкан Л.А.

Биофармация. Модуль 1 : учебно-методическое пособие для студентов фармацевтического факультета заочной формы обучения по специальностям «Фармация» и «Технология парфюмерно-косметических средств» / В. В. Гладышев, И. А. Бирюк, А. В. Куринной, Л. А. Пучкан. – Запорожье : ЗГМУ, 2016. – 69с.

Утверждено на методическом заседании кафедры технологии лекарств (протокол № 11 от 12.05.2016);

Утверждено на заседании цикловой методической комиссии фармацевтических дисциплин (протокол № 9 от 9.06.2016)

Утверждено на Центральном Методическом Совете ЗГМУ. (протокол № 1 от 29.09.2016)

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия для студентов фармацевтического факультета заочной формы обучения по специальности 7.12020104 «Технологии парфюмерно-косметических средств»

Содержание

Предисловие.....	4
Тематический план выполнения практических занятий и лекционного курса по дисциплине «Биофармация».....	5
Тематический план самостоятельного изучения модуля «Биофармация».....	6
Практическое занятие № 1.....	7
Влияние фармацевтических факторов на динамику высвобождения лекарственных веществ из присыпок.....	9
Влияние фармацевтических факторов на динамику высвобождения лекарственных веществ из гидрогелей.....	11
Определение влияния вида мазевой основы на скорость высвобождения лекарственных веществ. Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ в мазях.....	16
Определение влияния переменных факторов на высвобождение лекарственных веществ из суппозиториев. Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ в суппозиториях.....	19
Методические рекомендации к выполнению практического занятия №1.....	22
Практическое занятие №2.....	23
Прогнозирование сроков годности лекарственных форм.....	24
Лекарственные формы с регулируемым высвобождением: макромолекулярные терапевтические системы (МТС), Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Номенклатура, особенности применения.....	25
Липосомы, технология липосом, структура. Методы производства, пути введения. Применение в медицинской и косметической практике.....	30
Методические рекомендации к выполнению практического занятия №2.....	32
Итоговый модульный контроль.....	39
Дополнение 1. Ситуационные задания.....	40
Дополнение 2. Эталоны аппаратурных схемы производства лекарственных форм.....	47
Дополнение 3. Тестовые задания по дисциплине «Биофармация».....	51
Список использованной литературы.....	68

Предисловие

Учебно-методическое пособие для студентов II фармацевтического факультета по специальностям «Фармация» и «Технология парфюмерно-косметических средств» по «Биофармации» составлено в соответствии с рабочей программой по дисциплине.

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

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

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

Цель учебно-методического пособия – обучить студентов проведению эксперимента и привить навыки исследовательской работы в биофармацевтическом направлении в фармации.

Таблица 1

Тематический план выполнения практических занятий и лекционного курса по дисциплине «Биофармация»

№ з/п	Практические занятия	
1.	Определение влияния фармацевтических факторов (степени измельчения, природы вспомогательных веществ) на высвобождение лекарственных веществ из твердых лекарственных средств (порошки, таблетки).	5 часов
2.	Определение влияния фармацевтических факторов (вида основы, способа введения ПАВ) на высвобождение действующих веществ из мягких лекарственных средств (гелей, мазей, суппозиториев). Сроки хранения. Зачет.	5 часов
№ з/п	Лекции	
1.	Введение в биофармацию. Фармацевтические факторы, их роль и значение. Понятие фармацевтической и биологической доступности, параметры определения	2 часа
2.	Достижения фармацевтической технологии в создании препаратов с регулируемым высвобождением и направленным фармакотерапевтическим действием	2 часа
В зачётную книгу:		54 часа

Формы текущего контроля включают решение расчетных и ситуационных задач, тестовых заданий, устный опрос, контроль практических навыков.

Текущий контроль осуществляется на практических занятиях в соответствии с конкретными целями и во время индивидуальной работы преподавателя со студентами.

Самостоятельная работа студента контролируется на практических занятиях, во время контроля тематического модуля и/или на итоговом модульном контроле.

Итоговый контроль проводится на практических занятиях путем написания контрольной работы, решения ситуационных задач. Рекомендуется, также, компьютерное тестирование, оценивание практических навыков.

Итоговый контроль модуля осуществляется по его окончании и предусматривает решение ситуационных, расчетных и тестовых заданий, устное собеседование, контроль практических навыков.

Тематический план самостоятельного изучения модуля «Биофармация»

1. Основные направления биофармацевтических исследований.
2. Фармацевтические факторы, их роль и значение.
3. Определение фармацевтической доступности.
4. Параметры фармацевтической доступности.
5. Приборы и оборудование для определения фармацевтической доступности.
6. Понятие биологической доступности лекарственных веществ. Методы определения биологической доступности.
7. Влияние различных фармацевтических факторов на показатели фармацевтической и биологической доступности.
8. Всасывание в организме. Факторы, которые влияют на всасывание.
9. Метаболизм, экскреция и метаболизм веществ в организме.
10. Требования к лекарственным формам на современном этапе развития фармации.
11. Макромолекулярные фармацевтические системы.
12. Солюбилизация и мицеллообразование.
13. Терапевтические системы направленного транспорта в организме.
14. Липосомы, технология липосом, структура. Методы производства, пути введения. Применение в медицинской и косметической практике.
15. Трансдермальные терапевтические системы.
16. Магнитоуправляемые терапевтические системы.
17. Проблемы повышения стабильности готовых лекарственных средств.

Практическое занятие № 1

Тема: *Определение влияния фармацевтических факторов (степени измельчения, природы вспомогательных веществ) на высвобождение лекарственных веществ из твердых лекарственных средств (порошки, таблетки).*

Дидактические цели и мотивация занятия

Закрепить теоретический материал по указанной теме, обобщить знания по методикам установления биологической доступности, методикам установления интенсивности высвобождения и скорости растворения лекарственных веществ из твердых и мягких лекарственных форм, охарактеризовать комплекс фармацевтических факторов и установить на конкретных примерах их влияние на показатели фармакокинетики и биологической доступности. Выявить взаимосвязь и взаимообусловленность уровня технологических переменных и биофармацевтических показателей качества лекарственных форм.

Цели обучения

Студент должен знать:

- влияние степени измельчения и природы вспомогательных веществ на скорость высвобождения труднорастворимых лекарственных веществ из лекарственных и косметических средств;
- фармацевтические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных веществ в организме человека;
- параметры фармацевтической и биологической доступности.

Студент должен уметь:

- определять скорость растворения приготовленных в аптеках лекарственных и косметических форм в зависимости от различных фармацевтических факторов;
- определять влияние концентрации высокомолекулярных соединений на фармацевтическую доступность лекарственных веществ в гидрогелях;
- применять приёмы фармацевтической технологии при определении параметров фармацевтической и биологической доступности.

Вопросы для самоподготовки

1. Биофармация – одно из основных теоретических направлений технологии лекарственных форм. Роль отечественных ученых в становлении биофармацевтических представлений.

2. Понятия о «терапевтической неэквивалентности» лекарственных средств. Биофармацевтические термины.
3. Определение понятия фармацевтической доступности. Параметры фармацевтической доступности.
4. Фармацевтические факторы. Определение, значение.
5. Влияние степени дисперсности лекарственных веществ и применяемых в производстве порошков вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность, безвредность и стабильность лекарственных средств.
6. Фармакокинетические показатели: константа всасывания, константа элиминации, период полураспада.
7. Фармацевтическая доступность. Параметры фармацевтической доступности. Методы и устройства для её определения.
8. Характеристика приборов для определения скорости растворения. «Вращающаяся корзинка» АК-1.
9. Методы определения скорости растворения: адсорбционный, разделительный, диализный.
10. Принцип работы приборов Resomat-1, Resomat-2, Sartorius.
11. Характеристика диализного метода на примере прибора Л.Крувчинского.
12. Транспорт лекарственных веществ в организме.
13. Характеристика механизмов всасывания лекарственных веществ: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз. Строение и характеристика мембран.
14. Механизмы всасывания в желудочно-кишечном тракте, прямой кишке, в мышцах, через кожу, в легких. Факторы, влияющие на всасывание.
15. Распределение и метаболизм веществ в организме. Влияние фармацевтических факторов на транспорт лекарственных веществ в организме.
16. Определение биофармацевтических факторов и их значение в повышении эффективности и качества лекарственных препаратов.
17. Роль вспомогательных веществ в технологии мягких лекарственных форм. Влияние природы вспомогательных веществ на фармацевтическую доступность мягких лекарственных форм.
18. Значение технологических процессов при приготовлении лекарственных форм и их влияние на фармацевтическую и биологическую доступность веществ в мазях.
19. Новые вспомогательные вещества в технологии мазей. Биофармацевтическая оценка мазей как лекарственной формы.
20. Биологическая доступность. Понятие абсолютной и относительной биологической доступности.

21. Методы оценки биологической доступности. Определение константы всасывания лекарственных веществ в организме.
22. Характеристика влияния переменных факторов на параметры биологической доступности.
23. Влияние вида лекарственной формы и пути ее введения на терапевтическую эффективность лекарственных веществ.
24. Характеристика трехфакторного и динамического методов определения скорости высвобождения лекарственных веществ.
25. Ректальные лекарственные формы и методы их биологической оценки.
26. Основы создания и биофармацевтическая оценка детских и возрастных лекарственных форм.
27. Ректальные лекарственные формы и методы их биофармацевтической оценки.

Влияние фармацевтических факторов (степени измельчения и природы вспомогательных веществ) на динамику высвобождения лекарственных веществ из присыпок

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

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

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

К фармацевтическим факторам относят:

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

В основу биофармацевтических представлений положено признание биологической (медицинской) значимости всех фармацевтических факторов и рассмотрение лекарства как сложной физико-химической

системы, диалектического единства лекарственных веществ и фармацевтических факторов.

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

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

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

Устройства для определения параметров фармацевтической доступности

Примером является прибор Resomat I (рис. 3.5), где высвобождение лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы проходит в водную фазу при постоянно меняющемся значении ее pH (от 1,2 до 7,8). Этим пытаются имитировать среду желудочно-кишечного канала. Водная фаза находится в гидростатическом равновесии с липофильным растворителем (хлороформ). Слой разделения вода/хлороформ представляет при этом модель липидной мембраны. Высвобождающееся в воду вещество непрерывно, под действием давления проникает через специальный фильтрующий материал (туфовый фильтр) и вступают в контакт с хлороформом. Распределение лекарственного вещества ускоряет быстро вращающийся пограничный слой, что достигается с помощью магнитной мешалки. В связи с постоянным переходом растворенного вещества из водной фазы в хлороформную, водная фаза сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания вещества в желудочно-кишечном тракте. Увеличение концентрации вещества в липофильной фазе соответствует приближению прогрессирующему всасыванию. Непрерывно или через выбранные интервалы времени спектрофотометрически определяется концентрация веществ в хлороформе. При отборе проб хлороформный раствор постоянно пополняется чистым растворителем.

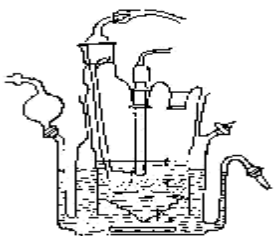


Рисунок 1.
Прибор Resomat I

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

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



Рисунок 2.
Прибор Resomat-II

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

Влияние фармацевтических факторов (природы растворителя и концентрации ВМС) на динамику высвобождения лекарственного вещества из гидрогелей

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

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

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

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

Существует несколько путей повышения растворимости труднорастворимых веществ:

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

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

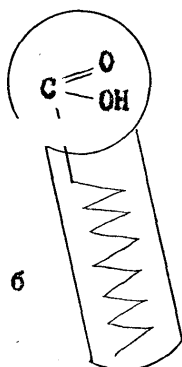
2. Явление гидротропии изучено сравнительно мало. Гидротропный эффект заключается в том, что водонерастворимое вещество становится растворимым в присутствии (третьего) компонента в концентрации его порядка десятков процентов. Обычно это органические вещества с небольшой молекулярной массой, имеющие в своем составе полярные радикалы, обеспечивающие хорошую растворимость его в воде. В качестве гидротропных соразтворителей используются: натрия салицилат, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, новокаин, антипирин, мочевины и др.

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

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

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

ПАВ - это амфифильные соединения, в которых содержатся гидрофильная и липофильная группы. На одном конце находится гидрофильная (полярная) группа (А), которая является источником сильных молекулярных взаимодействий, способствующих растворимости ПАВ в воде(рис. 3).



А - Полярная часть (гидрофильная)

Б - Неполярная часть (липофильная)

Рисунок 3
Схема строения молекулы ПАВ

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

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

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

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

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

У амфотерных ПАВ в молекуле имеются как катионные, так и анионные полярные группы, связанные с углеводород-ными группами. Поверхностная активность этих веществ зависит от pH среды: в кислой среде они выступают как катионоактивные, в щелочной - как

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

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

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

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

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

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

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

Определение влияния вида мазевой основы на скорость высвобождения лекарственных веществ. Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ в мазях

Мягкие лекарственные формы

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

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

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, макроголи с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопропилпальмитат, изопропилмиристат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- вода и гидрофильные растворители (этанол и изопропанол, макроголи 200—600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, диметилсульфоксид и др.);
- эмульгаторы типа масло/вода (натрия лаурилсульфат, эмульгирующий воск (эмульгатор № 1), полисорбаты, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
- эмульгаторы типа вода/масло (высшие жирные спирты, холестерол, спирты шерстяного воска, спены, глицерина моностеарат и др.);
- гелеобразователи (карбомеры, кислота альгиновая и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен низкомолекулярный, проксанолы, макроголи 1500—8000, бентонит, каолин, силиция диоксид коллоидный, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- antimicrobные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, соли хлоргексидина, кислоты бензойная и сорбиновая и их соли, эфиры кислоты п-гидроксibenзойной (парабены), спирт бензиловый, крезол,

хлоркрезол, имидамочевина, феноксиэтанол, макрогель, этанол и др.);

- антиоксиданты (альфа-токоферол, кислота аскорбиновая и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, кислота этилендиаминтетрауксусная и ее соли, кислота лимонная, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
- солюбилизаторы (бета-циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки (ментол, эфирные масла, фенолэтанол и др.);
- вещества для создания или стабилизации определенного значения pH (кислота лимонная, фосфатные соли натрия и др.);
- красители, корригенты вкуса и др.

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

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

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

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

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

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

В отличие от фармакологии биофармация не изучает механизмы действия и точки приложения лекарственного или вспомогательного

вещества. Она исследует исключительно влияние переменных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

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

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



Рис.4. Структура системы LADMER

Определение влияния переменных факторов на высвобождение лекарственных веществ из суппозиториев. Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ в суппозиториях.

Ректальные лекарственные формы

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

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

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

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

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

что и предусматривается при введении лекарств для лечения местных воспалительных процессов.

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

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

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

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

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

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

обеспечить абсорбцию ректально употребляемых веществ в нижней части ампулы прямой кишки.

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

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

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

Методические рекомендации к выполнению практического занятия №1

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

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

Обозначения А — размер частиц лекарственного вещества:

А1 — 50 мкм;

А2 — 100 мкм;

А3 — 200 мкм;

А4 — 400 мкм.

Фактор В — природа вспомогательного вещества:

В1 — глюкоза;

В2 — магния карбонат основной;

В3 — лактоза.

Схема приготовления порошковых композиций (двухфакторный эксперимент):

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

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

Отчет о работе

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

Практическое занятие № 2

Тема: *Определение влияния фармацевтических факторов (вида основы, способа введения ПАВ) на высвобождение действующих веществ из мягких лекарственных средств (гелей, мазей, суппозиториев). Сроки хранения. Зачет.*

Дидактические цели и мотивация занятия

Знать основы создания твёрдых дисперсий, липосом, транспортных и иммобилизованных лекарственных систем. Уметь определить скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственных форм, вычислять по полученным данным периоды полувысвобождения, коэффициенты высвобождения.

Цели обучения

Студент должен знать:

- ассортимент препаратов с регулируемым высвобождением ингредиентов и направленным фармакотерапевтическим действием;
- методы прогнозирования в установлении оптимальных сроков хранения лекарственных форм по внутриаптечным и часто повторяющимся прописям;
- методики фармацевтического анализа лекарственных веществ.

Студент должен уметь:

- прогнозировать сроки годности лекарственных форм ускоренными методами, проводить сравнительную оценку тароупаковочных материалов и определять оптимальные режимы хранения лекарственной формы;
- определять скорость высвобождения лекарственных веществ из кремов в зависимости от природы основы и других переменных факторов;
- применять на практике методики фармацевтического анализа лекарственных веществ.

Вопросы для самоподготовки

1. Стабильность лекарственной формы.
2. Факторы, влияющие на стабильность лекарственной формы.
3. Изменения, происходящие в лекарственной форме к процессу хранения.
4. Определение сроков годности лекарственных форм методами «ускоренного старения».
5. Пути повышения сроков годности лекарственных форм.

6. Новые полимерные тароупаковочные материалы и правила их эксплуатации.
7. Достижения фармацевтической технологии по созданию лекарственных препаратов с регулируемым высвобождением ингредиентов и направленным фармакотерапевтическим действием.
8. Твердые дисперсные системы (ТДС). Методы получения.
9. Макромолекулярные терапевтические системы. Номенклатура и особенности.
10. Магнитоуправляемые терапевтические системы. Препараты типа «А» и типа «В». Применение.
11. Факторы влияющие на растворимость лекарственных веществ. Пути повышения растворимости труднорастворимых веществ.
12. Солюбилизация. Механизм солюбилизации.
13. Характеристика поверхностно – активных веществ (ПАВ). Ассортимент ПАВ, применяемых в фармацевтической технологии и в производстве косметических средств.
14. Лекарственные формы, приготовленные с использованием мицеллообразования. Наночастицы.
15. Липидные микросферы как разновидность наночастиц. Строение и применение.
16. Ниосомы – лекарственная форма, приготовленная на основе «обратной солюбилизации».
17. Строение, классификация липосом.
18. Методы получения липосом.
19. Пути введения и применения липосом в фармацевтической технологии и в косметологии.

Прогнозирование сроков годности лекарственных форм

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

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

Соответствующие сроки годности устанавливаются на основе результатов исследования показателей стабильности.

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

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

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

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

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

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

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

Лекарственные формы с регулируемым высвобождением: макромолекулярные терапевтические системы (МТС),

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Номенклатура , особенности применения.

Успехи фармакотерапии в значительной степени связывают не только с оптимизацией существующих, но и с разработкой принципиально новых лекарственных форм.

Среди последних внимание специалистов привлекают препараты с регулируемым (контролируемым) высвобождением лекарственных веществ - терапевтические системы, как их теперь называют в специальной литературе. Они обеспечивают длительное удерживание на

постоянном уровне терапевтической концентрации лекарственных веществ в плазме крови и постоянство фармакологического эффекта. Таким образом, основная цель создания лекарственных форм с регулируемым высвобождением – это постоянно поддерживать заданный уровень концентрации лекарственного вещества в организме.

I. В зависимости от физического состояния матрицы – носителя терапевтические системы с регулируемым высвобождением лекарственных веществ разделяют на:

1. Пленочные терапевтические системы.
2. Монолитные и не разрушающиеся в организме системы.
3. Монолитные биоразрушаемые (биоразлагаемые) системы.
4. Гидрогелевые терапевтические системы.
5. Осмотические мини-насосы.

II. По характеру основного процесса, определяющего скорость высвобождения лекарственных веществ, системы разделяют на:

1. Пассивные, у которых высвобождение лекарственных веществ идет вследствие диффузии в соответствии с градиентом концентрации ($DC = C_1 - C_2$).
2. Активные, у которых высвобождение лекарственных веществ возникает под действием набухания носителя или его биодеструкции в организме.
3. В самостоятельную группу выделяют самопрограммирующиеся системы, высвобождение из которых происходит по эндосигналу, например, инсулинсодержащие системы, реагирующие на уровень глюкозы в крови.

III. С учетом пути введения терапевтических систем с регулируемым высвобождением разделяют на:

1. Пероральные.
2. Инъекционные.
3. Имплантируемые.
4. Чрескожные (трансдермальные).
5. Внутриполостные.

Доставка лекарственного вещества в заданную область организма происходит в несколько этапов:

- 1) высвобождение лекарственного вещества из системы;
- 2) его диффузия от поверхности системы в локальный кровоток;
- 3) транспортировка к соответствующему органу.

Достоинства: содержание лекарственного вещества в плазме крови после применения терапевтической системы с регулируемым высвобождением постоянно поддерживается на терапевтически обоснованном уровне, побочные действия снижаются или совсем исключаются, облегчается применение лекарственного средства, создается

возможность приема лекарственных веществ с коротким периодом полураспада.

Недостатки:

1) высокая стоимость, сложность изготовления, возникновение новых продуктов при разрушении биодеструктурируемых полимеров;

2) необходимость периодического вмешательства при введении и удалении имплантантов; болевые ощущения, вызванные присутствием имплантантов.

1.1. Мембранные пленочные терапевтические системы с пассивным механизмом (диффузионным) высвобождения

Разработаны системы с диффузионным механизмом высвобождения (резервуарные), ядро лекарственного вещества окружают полимерной пленочной оболочкой - мембраной. Контролируемое высвобождение лекарственных веществ достигается подбором соответствующей мембраны для конкретного лекарственного вещества. Учитывают проницаемость мембраны для лекарственного вещества, размеры, однородность и извилистость пор, гидролипофильность и другие параметры мембраны.

1.2. Монолитные (матричные) терапевтические системы

Монолитные (матричные) терапевтические системы разделяют на:

а) неразрушаемые;

б) биодеструктурирующие в организме.

а). В первом случае система представляет собой раствор или суспензию лекарственного вещества в матрице из полимера, нерастворимого в организме. В качестве полимеров используют: силиконовый каучук, сополимер этилена и винилового спирта, полиметилметакрилат и др. Системы такого типа изготавливают в форме шаров, стержней или изделий иной формы, которые вводят в полости организма или имплантируют под кожу. Высвобождение происходит за счет диффузии из матрицы в течение до 100 суток.

Достоинства: простота их изготовления, обеспечение непрерывного высвобождения веществ с большой молекулярной массой, например, инсулина, ферментов, антител.

Недостаток: такие системы по окончании терапевтического действия необходимо извлекать из организма.

б). Особый интерес представляют системы на основе биодеструктурирующих носителей, позволяющих сочетать достоинства лекарственной формы типа Septopal с возможностью полного рассасывания таких систем в организме.

В качестве носителей, применяемых для получения биорастворимых систем, используют сополимеры акриламида и винилпирролидона и этилакрилата, на основе которого разработаны глазные лекарственные пленки с лекарственными веществами различного действия: анестетиками, антибиотиками, противовирусными, сульфаниламидами, гипотензивными.

1.3. Терапевтические гидрогелевые системы

Гидрогели используют при изготовлении глазных контактных линз, которые можно рассматривать в качестве перспективных систем для контролируемого высвобождения лекарственных веществ. С этой целью применяют сополимер оксиэтиленметакрилата, который импрегнируют различными лекарственными веществами: противоглаукомными, антибиотиками, витаминами и др.

1.4. Осмотические мини-насосы

Пример 1. Для обеспечения длительного и равномерного высвобождения стероидов предлагается лекарственная форма "капсула в капсуле" (рис 9.1), в которой 7,9 мг кристаллического стероида, помещены в капсулу, внутренний диаметр которой составляет 1,57 мм, длина - 5 мм. Капсула изготовлена из диметилполисилоксана и помещена в свою очередь в наружную капсулу.

Пространство между емкостью со стероидом (внутренней капсулой) и стенками наружной капсулы заполнено физиологическим раствором. Форма "капсула в капсуле" обеспечивает длительное и постоянное высвобождение стероида, причем начальная скорость этого процесса значительно ниже, чем в контрольном образце стероида, заключенного только в капсулу. Обращено внимание на роль физиологического раствора в создании постоянства градиента концентрации стероида. Скорость выделения последнего возрастает с увеличением поверхности внутренней емкости.

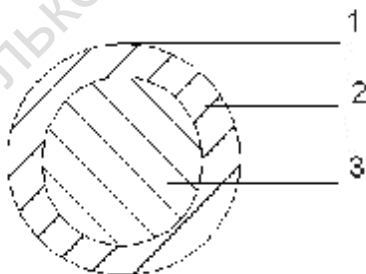


Рисунок 5

*Схема пероральной системы
«капсула в капсуле»*

- 1 – стенка наружной капсулы,
- 2 – физиологический раствор,
- 3 – внутренняя капсула.

1.5 Трансдермальные терапевтические системы (тте)

Трансдермальный путь введения лекарственных веществ позволяет применять лекарственное вещество с узким терапевтическим индексом и коротким периодом полусуществования, а также исключить возможность передозировки в начальном периоде терапии и связанную с этим частоту проявления побочного действия лекарственных веществ.

Трансдермальные терапевтические системы со скололамином - это дозированная лекарственная форма, представляет собой пленку, диаметром 1,8 см, площадью 2,5 см² предназначенную для приклеивания за ухо, где расположен участок кожи, хорошо адсорбирующий лекарственные вещества.

Обычно трансдермальные терапевтические системы состоят из 4 расположенных друг за другом слоев.

1. Наружный непроницаемый слой предотвращает действие факторов среды на стабильность и скорость высвобождения лекарственных систем.

2. Следующий слой представляет собой резервуар, содержащий лекарственное вещество.

3. Затем следует мембрана, контролирующая скорость высвобождения лекарственных веществ из трансдермальных терапевтических средств.

4. Последний липкий слой содержит небольшое количество лекарственного вещества необходимого для немедленной абсорбции и создания терапевтических концентраций в плазме крови.

Nitroderm пластырь трансдермальная терапевтическая система 5 и трансдермальная терапевтическая система 10, содержит 5 и 10 мг пропионтриола тринитрата (Ciba-Geigy), предназначен для аппликации на кожу вдоль ребер при стенокардии.

Трансдермальная терапевтическая система "Nitrodur и Transderm-Nitro" представляют многослойную ламинированную систему мембран толщиной 0,2 мм. Наружный слой этих систем состоит из алюминизированного полиэфира, который предохраняет от попадания в трансдермальную терапевтическую систему влаги и предотвращает испарение нитроглицерина. Резервуар содержит нитроглицерин и лактозу в вязкой силиконовой жидкости. Мембрана изготовлена из сополимера этиленвинил-ацетата и проницаема для нитроглицерина. Адгезивный слой представлен силиконовым каучуком. Выпускается трансдерм двух размеров: 10 и 20 см, количество нитроглицерина, доступное для кожной абсорбции, определяется размером трансдермальной терапевтической системы. Терапевтической дозой считают высвобождение нитроглицерина равное 0,5 мг/см за 24 часа.

Липосомы, технология липосом, структура. Методы производства, пути введения. Применение в медицинской и косметической практике.

Липосомы - это двуслойные или многослойные сферические образования (мицеллы) получаемые при определенных, чаще всего механических воздействиях на дисперсии фосфолипидов в воде. Двуслойные липосомы (мономембранные липосомы) состоят из двойного слоя фосфолипидов с водной фазой внутри. Размер их порядка нескольких сотен нм - 200-300 нм. Многослойные липосомы (т.н. мультимембранные липосомы) состоят из нескольких концентрических бислоев фосфолипидов с внутренней полостью, заполненной водными растворами лекарственных веществ. Размер их до многих сотен нм и даже до 1 мкм.

Фосфолипиды - это ПАВ, представляющие фосфатзамещенные эфиры различных органических многоатомных спиртов (глицерина, сфингозинов, диолов). Их строение рассматривается в курсе биохимии.

Как правило, в технологии липосом чаще используются фосфоглицериды, в которых одна из гидроксильных групп глицерина этерифицирована насыщенной жирной кислотой, вторая - ненасыщенной, а третья - фосфатидной кислотой. Во всех фосфолипидах (фосфоглицеридах) фосфатидная кислота (остаток - фосфатидил) через группировку -ОН - соединена с каким-либо (спиртовым) остатком - этаноламином (фосфоглицерид носит тогда название фосфатидилэтаноламин), холином (фосфатидилхолин), серином (фосфатидилсерин) или даже фосфатидилглицерином (кардирлипин).

Таким образом, фосфоглицериды имеют неполярную часть, т.е, остаток диацилглицерина, и полярную часть, представленную фосфатом и спиртовыми остатками.

Благодаря полярному гидрофильному концу фосфоглицериды обладают некоторой растворимостью в воде, образуя в водной среде мицеллы. В мицеллах гидрофобные радикалы жирных кислот группируются, образуя внутреннюю гидрофобную зону мицеллы. Гидрофильные участки располагаются по внешней поверхности мицеллы, обращенной в водную фазу.

При механической или ультразвуковой обработке смеси, состоящей из диспергированных в воде фосфолипидов и растворенных в этой воде лекарственных веществ образуются сферические мицеллы - липосомы, оболочка которых состоит из двойного слоя молекул липида, в котором гидрофильные полярные группы обращены к водному раствору лекарственных веществ, а гидрофобные - друг к другу.

Многослойная мицелла фосфолипида.

Размеры таких липосом от 250 до 300 нм в диаметре, а толщина около 50 нм.

1. Наиболее распространенная техника получения бислойных липосом заключается в приготовлении жировой эмульсии из какого-либо фосфоглицерида в воде, например, фосфатидилхолина или фосфатидной кислоты с помощью ультразвука, внесение в такую эмульсию водного раствора лекарственного вещества и последующей обработке системы ультразвуком низкой энергии. Обычно удается включить в липосомы от 1 до 15% находящегося в водном растворе вещества. После окончания формирования самих липосом производится многократная отмывка их от некапсулированного лекарственного вещества. Лекарственное вещество полностью сохраняет свою активность в форме липосом.

При этом способе формирования липосом вследствие озвучивания ультразвуковой установкой в присутствии воздуха и часто даже в атмосфере инертных газов липиды подвергаются деструкции - может произойти гидролиз и аутоокисление липида.

2. Поэтому в 1973 г. предложен метод получения липосом путем диализа. Смесь фосфолипидов в растворе с присутствием одновалентных ионов (например, дезоксихолата натрия) подвергают диализу в буферный раствор - образуются бислойные липосомы; в присутствии двухвалентных ионов образуются многослойные липосомы. При таком способе не наблюдается окисление липосом.

3. Многослойные липосомы можно получить методом многократного замораживания суспензии фосфолипидов с помощью жидкого азота и последующего оттаивания.

Метод промышленного получения липосом:

Барботирование фосфолипидов через распылительную форсунку в буфер содержащий лекарственные вещества - газодисперсный метод.

Моноламелярные липосомы диаметром 120-200 нм, характеризующиеся большим объемом внутренней водной фазы, можно получить путем метода "обращение фаз". Раствор фосфолипида в органическом растворителе в присутствии водного буферного раствора, содержащего включаемое лекарственное вещество, гомогенизируют ультразвуком, а затем органический растворитель испаряют при пониженном давлении.

В липосомах лекарственное вещество находится в липидной или водной фазе самих липосом, и в виде свободной фракции, растворенной в среде формирования липосом. Чтобы получить липосомальную форму с максимальным количеством вещества, включенного в липосомы, необходимо освободиться от фракции, присутствующей в среде. Для этого

применяют гель-фильтрацию через сефадексы и сефарозы 4В, диализ, ультрацентрифугирование и ультрафильтрацию.

Липосомы являются практически идеальными носителями для транспорта лекарств в организм. Благодаря особенностям их структуры липосомы используются для целенаправленной доставки гидрофильных и гидрофобных лекарственных веществ к очагу заболевания; их можно использовать для внутриклеточной доставки лекарственных веществ, т.к. липосомы, сливаясь с клеточной мембраной, способствуют проникновению вещества внутрь клетки. Вводят липосомы как перорально, так и парентерально.

Методические рекомендации к выполнению практического занятия №2

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

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

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

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

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

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

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

Лекарственные формы периодически подвергаются проверке на содержание действующего вещества. В таблице 6 приведены показатели периодичности контроля качества лекарственных препаратов в зависимости от температуры экспериментального хранения.

Таблица 3

Периодичность контроля качества лекарственной формы

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

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

Предельные сроки экспериментального хранения при различных температурах, соответствующих трех- или пятилетнему сроку годности, представлены в таблице 7.

Таблица 4

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

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

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

K - коэффициент соответствия, находимый по уравнению:

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

Величина А — коэффициент скорости химической реакции.

В таблице 8 приведены значения коэффициента соответствия (K) для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения.

Таблица 5

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

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

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

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

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

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

Проводят расчеты:

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

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

Находят среднее время при нормальной температуре:

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

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

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

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

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

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

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

Результаты определения аскорбиновой кислоты представлены на рисунке 7.

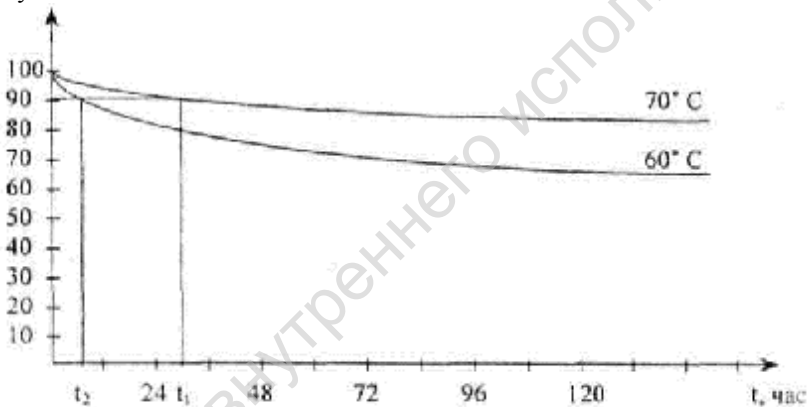


Рис. 6. Изменение содержания аскорбиновой кислоты в процессе испытания при повышенных температурах.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ответ. При температуре 20°C разложение 5% раствора аскорбиновой кислоты на 10% произойдет через 7119 часов (296 дней).

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

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

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

контрольная серия – 2%,

серия, испытанная при 100°C – 1,9%,

серия, испытанная при 80°C – 1,94%

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

при 373°K 2,0 - 100%

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

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

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

В это уравнение подставляют результаты собственных исследований:

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

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

$$K_2 = \frac{2,303}{960} \times \lg \frac{100}{97} = 0,002398(\lg 100 - \lg 98) =$$

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

Вычисление энергии проводят с помощью уравнения:

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

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

$$E = \lg \frac{0,0000713}{0,0000316} \times \frac{602525,35}{20} = \lg \frac{0,0000713}{0,0000316} \times 30126,267 =$$

$$= 30126,267 \times (5,8531 - 5,4857) = 30126,267 \times (-4,1469 + 4,5143) =$$

$$= 0,3674 \times 30126,267 = 11068,39 \text{ кал/моль.}$$

Теперь необходимо вычислить константу скорости реакции при температуре, при которой будет храниться лекарственная форма при нормальных условиях. Если нет специальных указаний, то определяют константу скорости реакции при комнатной температуре (20°С = 293°K). Для этого можно воспользоваться константой скорости реакции,

вычисленной при повышенной температуре испытания лекарственной формы:

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

$$\lg 0,0000713 - \lg K_{293^{\circ}K} = \frac{885471,2}{500113,11}$$

$$\lg K_{293^{\circ}K} = \lg 0,0000713 - \frac{885471,2}{500113,11} = \lg 0,0000713 - 1,7705 =$$

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

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

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

Вычисляют время, на протяжении которого произойдет разложение 2% раствора новокаина до нижнего предела (97%) при температуре 20°C. Подставляют полученные данные результатов в уравнение первого порядка:

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

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

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

ОТВЕТ. Срок годности инъекционного раствора новокаина во флаконах под обкатку при 20°C равен 1045,8дня. Потеря действующего вещества при этом будет составлять 3%.

ИТОГОВЫЙ МОДУЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Таблица 6

Итоговый модульный контроль. Распределение Баллов

Итоговый модульный контроль	Баллы
Тестовый контроль	до 95
Контрольная работа и собеседование с преподавателем	до 95

К итоговому контролю по модулю 1 допускаются студенты, набравшие не менее 60 баллов по изучению тематических модулей. Студенты проходят тестовый контроль в системе «Крок-2» в компьютерном или бумажном варианте. Контрольная работа включает в себя теоретические вопросы из двух тематических модулей.

По результатам усвоения программы модуля 1 «Биофармация» знания и умения студента оцениваются согласно полученного рейтинга и национальной шкалы:

Таблица 4

Национальная шкала	Шкала ECTS	Рейтинговая оценка, баллы
зачетно	А – отлично	170-200
	В – очень хорошо	160-169
	С – хорошо	140-159
	D – удовлетворительно	130-139
	Е – достаточно (удовлетворяет минимальным критериям)	120-129
незачтено	FX – неудовлетворительно	110-119
	F – неудовлетворительно (необходима дополнительная работа)	До 109

ДОПОЛНЕНИЕ 1. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Сравнить ФД по $K_{\text{высв}}$ для суппозиториев с амидопирином по 0.2 г вещества, приготовленных в разных аптеках на различных основах, если через 15 минут после растворения из одних суппозиториев высвободилось 40 мг вещества, а из других – 72 мг.

2. Период полувыведения ($T_{50\%}$) папаверина гидрохлорида из суппозиториев с димедролом, содержащих 200 мг вещества, равен 18.12 минут. Определить $K_{\text{высв}}$ папаверина гидрохлорида из суппозиториев.

3. Определить $K_{\text{высв}}$ (ср.) для суппозиториев с анальгином, содержащих 500 мг вещества, если через 10 минут растворения высвободилось 130 мг вещества, а через 30 минут в лекарственной форме осталось 120 мг вещества.

4. Определить K_p папаверина гидрохлорида из суппозиториев, содержащих 0.1 г вещества, если через 15 минут после растворения высвободилось 18 мг вещества. Период полувыведения папаверина гидрохлорида из суппозиториев равен 52 минуты.

5. Рассчитать K_p (ср.) из 0.5 % мази метилурацила, если через 10 минут после начала растворения, высвобождение из навески 0.1 г мази метилурацила составляет 15%, а через 20 минут — 33% метилурацила.

6. Установить и сравнить ФД по величине $T_{50\%}$ для 5% мази димедрола, изготовленной разными аптеками.

7. Сравнить ФД по величине K_p 1% мази с димедролом, изготовленной разными аптеками. Для анализа брали 1.0 г мази. Через 30 минут после растворения из мази высвободилось 4.3 мг вещества, а в другой, после растворения, осталось 40% димедрола.

8. Определить и сравнить ФД по величине $T_{50\%}$ для порошков, изготовленных в двух аптеках по прописи:

димедрола 0.03

сахара 0.3

если через 20 минут из одного порошка высвободилось 7.1 мг вещества, а из другого – 15мг.

9. Определить $T_{50\%}$ для кофеина-бензоата натрия из порошка состава:

кофеина-бензоата натрия 0.1

сахара 0.1

если через 30 минут после растворения в диализате обнаружено 75,6 вещества.

10. Определить K_v и $T_{50\%}$, для бутадиина из порошка состава:

бутадиина 0.2

сахара 0.3

если через 30 минут после начала диализа обнаружили 121 мг вещества бутадиона.

11. Через 10 минут после начала растворения порошка состава:

дибазола 0.01

сахара 0.2

обнаружили 2.3 мг вещества в диализате, а через 30 минут в порошке осталось 1.8 мг вещества, дибазола. Определить K_v (ср.).

12. Определить K_v и $T_{50\%}$ для антипирина, если через 20 минут после начала растворения высвободилось 30% вещества антипирина из порошка состава:

антипирина 0.2

сахара 0.2.

13. Сделайте заключение о качестве таблеток амидопирин, содержащих 0.5 г действующего вещества, если через 20 минут высвободилось 20% действующего вещества амидопирин. Согласно требованиям НД через 1 час из таблеток должно высвободиться 75% действующего вещества.

14. Определить K_p и $T_{50\%}$ таблеток фенобарбитала по 0.1 г вещества, если через 15 минут после растворения обнаружено 10% вещества, а через 30 минут – 25% вещества фенобарбитала.

15. В таблетке фенацетина с 250 мг вещества после растворения в приборе «вращающаяся корзинка» 15 минут осталось 60% вещества. Сделайте заключение о качестве таблеток фенацетина по тесту растворения, если согласно требованиям НД через 1 час из таблеток должно высвободиться не менее 75 % действующего вещества.

16. Сравнить ФД по K_v для таблеток димедрола, содержащих по 100 мг действующего вещества, изготовленных различными фармацевтическими предприятиями. Из одних таблеток после растворения в приборе «вращающаяся корзинка» через 20 минут высвободилось 38% вещества, а в других осталось нерастворенным 50 мг вещества за то же время.

17. Рассчитать K_v и $T_{50\%}$ таблеток антипирина по 0.5 г вещества, если в приборе «вращающаяся корзинка» через 10 минут после растворения обнаружено 40 % вещества, а через 30 минут – 385 мг действующего вещества.

18. Рассчитать K_p таблеток анальгина по 0.5 г действующего вещества, если через 20 минут после растворения в приборе «вращающаяся корзинка» определили 320 мг вещества, высвободившееся из таблеток.

Сделать заключение о качестве таблеток анальгина, если согласно тесту растворения, в течение 1 часа должно высвободиться не менее 75 % вещества.

19. Определить K_v и $T_{50\%}$ таблеток фенаcetина по 0.25 г вещества, если в приборе «вращающаяся корзинка» после 15 минут растворения обнаружено 210 мг вещества.

Сделать заключение о качестве этих таблеток, если согласно тесту растворения, в течение 1 часа должно высвободиться не менее 75 % вещества.

20. Определить какое количество натрия салицилата высвободится из суппозиторий, содержащих 300 мг вещества, через 30 минут, если константа скорости растворения равна $0,059 \text{ мин}^{-1}$.

21. Определить какое количество вещества осталось в суппозитории с димедролом после 30 минут растворения в приборе «качающаяся корзинка», если константа скорости растворения суппозиторий с димедролом равна 0.059 мин^{-1} . Суппозитории содержат 500 мг вещества.

22. Рассчитать какое количество анальгина высвободится из суппозиторий, содержащих 0,3г вещества через 15 минут, если K_p равна 0.076 мин^{-1} .

23. Определить количество антипирина, оставшееся в суппозитории после 20 минут растворения, если $T_{50\%}$ равен 17 минут. Лекарственная форма содержит 250 мг вещества.

24. Определить количество высвободившегося метилурацила из 1% мази метилурацила через 20 минут после начала растворения, если K_p составляет $0,058 \text{ мин}^{-1}$. Для анализа взято 1,0 г мази.

25. Определить % высвободившегося бутадiona из 0,5 г 5% мази этого вещества через 15 минут после начала растворения, если период полувывсвобождения равен 7.1 мин.

26. Константа скорости растворения натрия салицилата из 10 % мази этого вещества составляет $0,051 \text{ мин}^{-1}$.

Определить сколько вещества останется в мази после 20 минут диализа из навески 1,0г.

27. Период полувывсвобождения гидрокортизона из 1% мази этого вещества составляет 7,5 мин. Определить % высвободившегося вещества гидрокортизона из 0,5г мази через 20 минут после начала растворения.

28. Сравнить ФД по величине K_p для 1% мази с димедролом, изготовленной в различных аптеках. Для анализа брали по 1,0г мази. Через 20 минут из одной мази высвободилось 4,3мг вещества, а в навеске другой мази через 20 минут после высвобождения осталось 40 % вещества димедролола.

29. Определить какое количество вещества папаверина гидрохлорида высвободится из порошка состава:

папаверина гидрохлорида 0.03

глюкозы 0.3

через 20 минут, если $T_{50\%}$ равен 12.5 минут.

30. Сравнить ФД по величине высвободившегося вещества фенobarбитала из порошков, приготовленных различными аптеками. Состав порошка:

фенobarбитала 0.03
сахара 0.1

Время высвобождения вещества из порошков 30 минут. $K_{\text{высв}}$ для одних порошков составляет 0.041 мин^{-1} , а для других – 0.06 мин^{-1} .

31. Сравнить ФД по величине высвободившегося вещества анальгина из порошков, приготовленных в разных аптеках, если через 20 минут после начала диализа в одном порошке осталось не высвободившегося вещества анальгина 40%, а $T_{50\%}$ для другого порошка составляет 27 минут. Состав порошка:

анальгина 0.3
сахара 0.3.

32. Константа скорости растворения бутадина из порошка составляет $0,061 \text{ мин}^{-1}$. Определить сколько вещества высвободится через 20 минут из порошка состава:

бутадина 0.1
сахара 0.2.

33. Определить какое количество вещества высвободится из таблеток аспирина по 0,25г вещества через 20 минут после начала растворения, если $T_{50\%}$ для этих таблеток составляет 4,6 мин.

34. Определить какое количество вещества фенаcetина останется в таблетке после 30 минут растворения в приборе «вращающаяся корзинка», если $T_{50\%}$ составляет 13.6 минут, а таблетка содержит 200 мг действующего вещества фенаcetина.

35. Исследовали таблетки эфедрина гидрохлорида по 0,025г действующего вещества. $K_p = 0,065 \text{ мин}^{-1}$.

Рассчитать количество эфедрина гидрохлорида, которое высвободится через 20 минут после растворения в приборе «вращающаяся корзинка». На основании этого сделать заключение о качестве таблеток по тесту растворения, если согласно требованиям, через 1 час из таблеток должно высвободиться 75% действующего вещества.

36. Определить количество вещества фенobarбитала, оставшееся в таблетке по 0,1г после растворения ее в приборе «вращающаяся корзинка» в течение 20 минут, если $K_p = 0,087 \text{ мин}^{-1}$.

37. K_p таблеток дибазола, содержащих 0,02г вещества, составляет $0,048 \text{ мин}^{-1}$. Определить, соответствуют ли таблетки требованиям НД.

Согласно требованиям, через 1 час из таблеток должно высвободиться не менее 75% действующего вещества.

38. Определить процент разложившегося раствора новокаина, который хранился во флаконах на протяжении 150 дней при комнатной

температуре (исходное содержание вещества в растворе принимаем за 100%), если константа скорости реакции разложения равна $1.21 \cdot 10^{-6}$ мин.

39. Константа скорости разложения 5% раствора кислоты аскорбиновой во флаконах под обкатку равна $2,31 \cdot 10^{-6}$ мин⁻¹. Определить количество разложившегося препарата через 180 дней хранения при комнатной температуре (исходную концентрацию раствора кислоты аскорбиновой принимаем за 1 или 100%).

40. При испытании 0,1% раствора адреналина гидрохлорида при 90°C установлено, что разложение препарата на 10% произошло через 25 минут. Определите, за какой период времени произойдет разложение препарата на 10% при комнатной температуре, если температурный коэффициент равен 2,6.

41. Таблетки этилморфина гидрохлорида хранили при температуре 50°C и 40°C. Результаты количественного анализа показали, что содержание действующего вещества в препарате в первом случае уменьшилось на 10% через 132 дня, а во втором – через 265 дней. Определить время, за которое произойдет разложение препарата на 10% при комнатной температуре (20°C).

42. Рассчитать какое количество вещества разложится за период хранения 90 дней 2% раствора новокаина при комнатной температуре, если константа скорости реакции разложения равна $1,84 \cdot 10^{-6}$. Исходное содержание вещества в препарате принимаем за 100%.

43 Таблетки ацетилсалициловой кислоты, содержащие 0,5г препарата, подверглись испытанию методом «ускоренного старения». Таблетки выдерживались при температуре 60°C на протяжении 50 дней. Результаты количественного определения показали содержание вещества в таблетках 0,48г.

Определить время, в течении которого произойдет разложение препарата на 10% при этой же температуре.

44. Испытанию подвергались таблетки аскорбиновой кислоты, содержащие 0,5г вещества. Исследования проводились при температуре 80°C методом «ускоренного старения». Установлено, что разложение препарата на 10% произойдет через 80 минут. Определите, за какой период произойдет разложение препарата на 10% при температуре 20°C если температурный коэффициент равен 2,6.

45. Определить количество разложившегося вещества ацетилсалициловой кислоты в таблетках по 0,5г вещества, которые будут храниться в аптеке на протяжении 210 дней, константа скорости разложения препарата в таблетках равна $3.02 \cdot 10^{-6}$.

46. Раствор натрия салицилата во флаконах под обкатку подвергали исследованию методом «ускоренного старения» при температурах 80°C и 70°C. Изменение концентрации препарата на 10% отмечалась в первом

случае через 45 дней, а во втором – через 113 дней. Определить время, в течение которого концентрация раствора уменьшится на 10% при комнатной температуре хранения.

47. Исследованию подвергались таблетки аналгина, содержащие 0,5г вещества. Исследования проводили методом «ускоренного старения», таблетки хранили при температуре 60°C в течение 45 дней.

Количественный анализ показал, что содержание вещества изменилось на 20 %. Определить время, в течение которого произойдет изменение содержания вещества в таблетках на 10% при этой же температуре.

48. Количественный анализ показал, что после выдерживания 10% раствора кислоты аскорбиновой в течение 112 суток при температуре 60°C концентрация препарата изменилась на 15%. Определить время, в течение которого произойдет разложение данного раствора на 10% при той же константе скорости реакции разложения.

49. Таблетки фенаcetина подвергались воздействию температуры 70°C в течение 20 суток. За этот период произошло разложение препарата на 10%. Определить время, в течение которого произойдет разложение препарата на 10% при температуре 30°C. Температурный коэффициент составляет 3,21.

50. При определении стабильности препарата исследования проводились методом «ускоренного старения». Таблетки эфедрина гидрохлорида хранили при температурах 60°C и 30°C.

Анализ показал, что содержание действующего вещества в таблетках в первом случае уменьшилось на 10% через 92 дня, а во втором – через 152 дня. Определить время, за которое произойдет разложение препарата на 10% при комнатной температуре.

51. Таблетки кислоты ацетилсалициловой по 0,5г вещества подвергались воздействию температуры 60°C в течение 28 суток. За это время произошло разложение препарата и содержание вещества в лекарственной форме уменьшилось на 10%. Рассчитайте время, в течение которого произойдет разложение препарата на 10% при температуре 20°C значение температурного коэффициента 2,98.

52. Стабильность раствора кислоты аскорбиновой 5% определяли методом «ускоренного старения». Раствор во флаконах под обкатку выдерживали в течение 96 суток при температуре 70°C. За это время концентрация раствора уменьшилась на 20%. Определить время, в течение которого произойдет изменение концентрации раствора на 10% при той же константе скорости реакции разложения.

53. Рассчитать количество разложившегося вещества антипирина в таблетках по 0,5г, которые будут храниться в аптеке при комнатной

температуре на протяжении 150 дней. Константа скорости разложения препарата равна $2.91 \cdot 10^{-6}$.

54. Таблетки кислоты ацетилсалициловой хранились при повышенных температурах параллельно: при температуре 70°C и 60°C . Анализ показал, что изменения содержания вещества в препарате на 10% в первом случае (70°C) произошло через 160 дней, а во втором случае (60°C) – через 230 дней. Определить время, за которое произойдет разложение препарата на 10% при комнатной температуре (20°C).

ДОПОЛНЕНИЕ 2. ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

1. В приборе для определения растворения порошков из приготовленной присыпки:

Состав: Кислота салициловая 5,0

Тальк 10,0

через 20 минут растворимость 86,47 мг салициловой кислоты. Для анализа было взято 0,3 г присыпки.

Определить константу скорости растворения и время полурасстворения.

Ответ: $K_{\text{высв.}} = 0,100 \text{ мин}^{-1}$; $T_{50\%} = 7 \text{ мин.}$

ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ.

Из уравнения первого порядка, описывающего растворение лекарственного вещества:

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t};$$

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{20} \lg \frac{100}{100 - 86,47} = 0,11515(\lg 100 - \lg 13,53) = \\ = 0,11515(2 - 1,13) = 0,100 \text{ мин}^{-1}.$$

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{0,100} \approx 7 \text{ мин.}$$

2. В состав противоугревого лосьона входит 2,5% левомецетина, для диализа взяли 1 мл лосьона, через 20 минут высвободилось 30% действующего вещества от взятого количества для диализа. Определите константу скорости высвобождения и период полувывысвобождения.

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

$T_{50\%} = 4,47 \text{ мин.}$

ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

1) Определить сколько левомецетина содержится в 1 мл лосьона, взятого для диализа (C_0):

2,5 г – 100%

x – 1 мл

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

- 2) Установить количество вещества высвободившееся через 20 минут (C_t):
 25 мг – 100%
 x – 30%

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

- 3) Вычисляем константу скорости высвобождения и период полувывсвобождения:

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{20} \lg \frac{25}{25 - 7,5} = 0,115 \cdot (\lg 25 - \lg 17,5) =$$

$$= 0,115 \cdot (1,3979 - 1,2430) = 0,1549 \text{ мин}^{-1}$$

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

Ответ: $K_{\text{высв.}} = 0,1549 \text{ мин}^{-1}$
 $T_{50\%} = 4,47 \text{ мин.}$

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

ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

2. Определяют количество высвобожденного из мази метилурацила:

1 – 100%

X – 0,5

X=0,005 вещества, составляет 100% высвободившегося

X – 10%

X=0,0005г высвободившегося из мази вещества.

Определяют K_1 (через 15мин.)

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

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

$K_1=0,00705$

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

X – 21%

X=0,0015 вещества.

Определяют K_2 (через 30 мин.)

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

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

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

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

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

Ответ: $K=0,0238 \text{ мин.}^{-1}$.

$T_{50\%} = 341 \text{ мин.}$

ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

Константа скорости растворения K вычисляется из уравнения:

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

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

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

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

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

5. Исследовали лечебно-косметический крем для лечения грибковых заболеваний, с препаратом кислота бензойная.

Для исследования брали навеску крема 0,5 г. Содержание кислоты бензойной в общем составе – 10%.

Определить какое количество кислоты бензойной высвободится в диализат через 30 минут проведения диализа, если период полувывсвобождения её составляет 55 минут.

ЭТАЛОН РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОГО ЗАДАНИЯ

$$T_{50\%} = 55 \text{ мин.}$$

$$C_0 = 0,05 \text{ г} = 50 \text{ мг}$$

$$t = 30 \text{ мин.}$$

$$C_t = ?$$

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K_e}$$

$$K_{\text{высв}} = \frac{0,693}{T_{50\%}} = \frac{0,693}{55}$$

$$K_{\text{высв}} = 0,0126 \text{ мин}^{-1}$$

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t};$$

$$C_0 - C_t = C$$

$$K_{\text{высв}} \cdot t = 2,303 \cdot (\lg C_0 - \lg C) = 2,303 \cdot \lg C_0 - 2,303 \cdot \lg C$$

$$2,303 \lg C = 2,303 \cdot \lg C_0 - K_{\text{высв}} \cdot t$$

$$\lg C = \frac{2,303 \lg C_0 - K_{\text{высв}} \cdot t}{2,303} = \frac{2,303 \lg 50 - (0,0126 \cdot 30)}{2,303} = \frac{2,303 \cdot 1,699 - 0,378}{2,303} = 1,535$$

$$C = 34,28;$$

$$C_t = C_0 - C;$$

$$C_t = 50 -$$

$$34,28 = 15,72 \text{ мг.}$$

$$\text{Ответ: } C_t = 15,72 \text{ мг.}$$

ДОПОЛНЕНИЕ 3. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «БИОФАРМАЦИЯ»

Правильный ответ А

1. Под определением «Лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы с указанием дозировки, упаковки, сроков годности, которая используется с лечебной или профилактической целью и в которой достигается необходимый лечебный эффект» подразумевается:

- A. Лекарственный препарат.
- B. Лекарственная форма.
- C. Терапевтически «неадекватные» лекарства.
- D. Лекарственное средство.
- E. Лекарственное вещество.

2. Под определением «Готовые лекарственные средства» подразумевается:

- A. Лекарственные препараты, медикаменты, лекарства.
- B. Субстанции.
- C. Вспомогательные вещества.
- D. Аптечные заготовки и фасовки.
- E. Концентрированные растворы.

3. Под определением «Действующие вещества» подразумевается:

- A. Биологически активные вещества, которые могут изменять состояние и функции организма или обладать терапевтическим действием.
- B. Дозированные лекарственные средства.
- C. Дополнительные вещества, необходимые для приготовления готовых лекарственных средств.
- D. Аптечные заготовки и фасовки.
- E. Вещества и их смеси природного, синтетического или биотехнологического происхождения, которые применяются в терапии заболеваний человека.

4. Под определением «Лекарственные средства» подразумевается:

- A. Вещества и их смеси природного, синтетического или биотехнологического происхождения, которые применяются в терапии заболеваний человека.
- B. Дозированные лекарственные средства.
- C. Дополнительные вещества, необходимые для приготовления готовых лекарственных средств.
- D. Аптечные заготовки и фасовки.

Е. Биологически активные вещества, которые могут изменять состояние и функции организма или обладать терапевтическим действием.

5. Под определением «Вспомогательные вещества» подразумевается:

А. Дополнительные вещества, необходимые для приготовления готовых лекарственных средств.

В. Дозированные лекарственные средства.

С. Биологически активные вещества, которые могут изменять состояние и функции организма или обладать терапевтическим действием.

Д. Аптечные заготовки и фасовки.

Е. Вещества и их смеси природного, синтетического или биотехнологического происхождения, которые применяются в терапии заболеваний человека.

6. Под определением «Государственный реестр лекарственных средств Украины» подразумевается:

А. Нормативный документ, который содержит сведения о лекарственных средствах, разрешенных для производства и применения в медицинской практике.

В. Нормативно-технический документ, который устанавливает требования к лекарственному средству, его упаковке, хранению, контролю качества.

С. Правовой акт, который содержит общие требования к лекарственным средствам, статьи, методики контроля качества ЛС.

Д. Нормативный документ, который содержит сведения о лекарственных средствах, разрешенных для производства и применения в гомеопатической практике.

Е. Нормативно-технический документ, который содержит сведения о лекарственных средствах, а именно: методики контроля качества.

7. Фармацевтическая доступность лекарственных средств определяется следующим образом:

А. Степенью и скоростью высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

В. Отношением площадей под кривыми, полученными при введении лекарственного вещества в изучаемой и стандартной лекарственной форме.

С. Степенью всасывания лекарственного вещества с места введения в системный кровоток.

Д. Степенью всасывания лекарственного вещества с места введения в системный кровоток и скоростью, с которой этот процесс происходит.

Е. Количеством лекарственного вещества, которое всасывается после введения стандартной лекарственной формы.

8. Биологическая доступность лекарственных средств определяется следующим образом:

А. Степенью всасывания лекарственного вещества с места введения в системный кровоток и скоростью, с которой этот процесс происходит.

В. Отношением площадей под кривыми, полученными при введении лекарственного вещества в изучаемой и стандартной лекарственной форме.

С. Степенью всасывания лекарственного вещества с места введения в системный кровоток.

Д. Скоростью, с которой лекарственное вещество выводится из организма.

Е. Количеством лекарственного вещества, которое всасывается после введения стандартной лекарственной формы.

9. К наиболее существенным фармакокинетическим показателям относится $AUC_{0-\infty}$, которая характеризуется как:

А. Площадь под кривыми изменения концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости, в зависимости от времени.

В. Перемещение лекарственного вещества в живом организме о всасывания и поступления в биологическую жидкость, биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями.

С. Интенсивностью поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени.

Д. Интенсивностью высвобождения организма от лекарственного вещества.

Е. Временем, в течение которого концентрация вещества в крови снижается на половину.

10. Биофармацевтический термин «фармакокинетическим показатели» характеризуется как:

А. Перемещение лекарственного вещества в живом организме о всасывания и поступления в биологическую жидкость, биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями.

В. Площадь под кривыми изменения концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости, в зависимости от времени.

С. Интенсивностью поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени.

Д. Интенсивностью высвобождения организма от лекарственного вещества.

Е. Временем, в течение которого концентрация вещества в крови снижается на половину.

11. К наиболее существенным фармакокинетическим показателям относится «константа скорости всасывания», которая характеризуется как:

А. Интенсивностью поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени.

В. Площадь под кривыми изменения концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости, в зависимости от времени.

С. Перемещение лекарственного вещества в живом организме о всасывания и поступления в биологическую жидкость, биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями.

Д. Интенсивностью высвобождения организма от лекарственного вещества.

Е. Временем, в течение которого концентрация вещества в крови снижается на половину.

12. К наиболее существенным фармакокинетическим показателям относится «константа выделения (элиминации)», которая характеризуется как:

А. Интенсивностью высвобождения организма от лекарственного вещества.

В. Площадь под кривыми изменения концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости, в зависимости от времени.

С. Перемещение лекарственного вещества в живом организме о всасывания и поступления в биологическую жидкость, биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями.

Д. Интенсивностью поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени.

Е. Временем, в течение которого концентрация вещества в крови снижается на половину.

13. К наиболее существенным фармакокинетическим показателям относится «период полусуществования (полураспада)», который характеризуется как:

А. Время, в течение которого концентрация вещества в крови снижается на половину.

В. Площадь под кривыми изменения концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости, в зависимости от времени.

С. Перемещение лекарственного вещества в живом организме о всасывания и поступления в биологическую жидкость, биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями.

- D. Интенсивностью поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени.
- E. Интенсивностью высвобождения организма от лекарственного вещества.

14. Биофармация как наука изучает:

- A. Биологическое действие лекарств, в зависимости от физико-химических свойств, вида лекарственной формы, технологии приготовления, и других переменных факторов
- B. Механизацию технологических процессов
- C. Зависимость между содержанием веществ в крови и выраженностью клинического эффекта
- D. Контроль качества на всех стадиях изготовления лекарственных препаратов
- E. Разработку методов определения лекарственных веществ в биологических жидкостях.

15. К фармацевтическим факторам относятся:

- A. Простая химическая модификация лекарственных веществ, физическое состояние лекарственного вещества, технологический процесс, природа вспомогательных веществ, вид лекарственной формы.
- B. Вид лекарственной формы, технологические процессы, фармакологическое действие лекарственных веществ, физическое состояние вспомогательных веществ.
- C. Простая химическая модификация лекарственных веществ, физическое состояние лекарственных веществ, механизм фармакологического действия лекарственных веществ.
- D. Технологические процессы, вид лекарственной формы, природа вспомогательных веществ, физиологические особенности органов и тканей.
- E. Простая химическая модификация лекарственных веществ, технологические процессы, вид лекарственной формы, терапевтическая активность лекарственных веществ.

16. На фармакотерапевтическую эффективность лекарственных веществ большое влияние оказывает явление полиморфизма. Полиморфизм лекарственных веществ это:

- A. Способность одного и того же вещества образовывать различные по форме кристаллы, которые обладают различными физическими свойствами.
- B. Равномерность смешивания лекарственных веществ и вспомогательных веществ, а также точность дозирования.

- С. Результат связи в системе: лекарственное вещество - вспомогательное вещество с образованием комплексов.
- Д. Лекарственные вещества с различной степенью дисперсности.
- Е. Замена лекарственного вещества в виде соли с одним катионом аналогичным в химическом отношении веществом в виде соли с другим катионом, или препаратом в виде кислоты, эфира и др.

17. В изучении фармакотерапевтической эффективности лекарственных веществ имеет место такое понятие как «терапевтическая неадекватность (неэквивалентность) лекарственной формы», которое характеризуется:

- А. Одинаковым содержанием одних и тех же действующих веществ, часто даже в одинаковой лекарственной форме, но оказывающие различный по силе, уровню терапевтических эффект.
- В. Равномерностью смешивания лекарственных веществ и вспомогательных веществ, а также точность дозирования.
- С. Результатом связи в системе: лекарственное вещество - вспомогательное вещество с образованием комплексов.
- Д. Способностью одного и того же вещества образовывать различные по форме кристаллы, которые обладают различными физическими свойствами.
- Е. Заменой лекарственного вещества в виде соли с одним катионом аналогичным в химическом отношении веществом в виде соли с другим катионом, или препаратом в виде кислоты, эфира и др.

18. Предметом специального исследования биофармации являются фармацевтические факторы. Под «простой химической модификацией» лекарственных веществ подразумевают:

- А. Использование лекарственных веществ в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.
- В. Степень измельчения, аморфность или кристалличность его, огранку кристаллов, характер кристаллов и кристаллогидратов, растворимость в воде и липидах, электропроводность, температуру плавления и др.
- С. Взаимодействие с лекарственными веществами могут облегчить высвобождение вещества из лекарственной формы, повысить его растворимость, влиять на скорость всасывания и высвобождения лекарственных веществ.
- Д. Специальные методы изготовления лекарственных форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.
- Е. Достижение оптимальной активности лекарственного вещества при назначении его в рациональной лекарственной форме.

19. Предметом специального исследования биофармации являются фармацевтические факторы. Под «физическим состоянием лекарственных и вспомогательных веществ» подразумевают:

А. Степень измельчения, аморфность или кристалличность его, огранку кристаллов, характер кристаллов и кристаллогидратов, растворимость в воде и липидах, электропроводность, температуру плавления и др.

В. Использование лекарственных веществ в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

С. Взаимодействие с лекарственными веществами могут облегчить высвобождение вещества из лекарственной формы, повысить его растворимость, влиять на скорость всасывания и высвобождения лекарственных веществ.

Д. Специальные методы изготовления лекарственных форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

Е. Достижение оптимальной активности лекарственного вещества при назначении его в рациональной лекарственной форме.

20. Предметом специального исследования биофармации являются фармацевтические факторы. Под «природой и свойствами вспомогательных веществ» подразумевают:

А. Взаимодействие с лекарственными веществами могут облегчить высвобождение вещества из лекарственной формы, повысить его растворимость, влиять на скорость всасывания и высвобождения лекарственных веществ.

В. Использование лекарственных веществ в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

С. Степень измельчения, аморфность или кристалличность его, огранку кристаллов, характер кристаллов и кристаллогидратов, растворимость в воде и липидах, электропроводность, температуру плавления и др.

Д. Специальные методы изготовления лекарственных форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

Е. Достижение оптимальной активности лекарственного вещества при назначении его в рациональной лекарственной форме.

21. Предметом специального исследования биофармации являются фармацевтические факторы. Под «технологическими процессами получения лекарств» подразумевают:

А. Специальные методы изготовления лекарственных форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

В. Использование лекарственных веществ в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

С. Степень измельчения, аморфность или кристалличность его, огранку кристаллов, характер кристаллов и кристаллогидратов, растворимость в воде и липидах, электропроводность, температуру плавления и др.

Д. Взаимодействие с лекарственными веществами могут облегчить высвобождение вещества из лекарственной формы, повысить его растворимость, влиять на скорость всасывания и высвобождения лекарственных веществ.

Е. Достижение оптимальной активности лекарственного вещества при назначении его в рациональной лекарственной форме.

22. Предметом специального исследования биофармации являются фармацевтические факторы. Под «видом лекарственной формы» подразумевают:

А. Достижение оптимальной активности лекарственного вещества при назначении его в рациональной лекарственной форме.

В. Использование лекарственных веществ в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

С. Степень измельчения, аморфность или кристалличность его, огранку кристаллов, характер кристаллов и кристаллогидратов, растворимость в воде и липидах, электропроводность, температуру плавления и др.

Д. Взаимодействие с лекарственными веществами могут облегчить высвобождение вещества из лекарственной формы, повысить его растворимость, влиять на скорость всасывания и высвобождения лекарственных веществ.

Е. Специальные методы изготовления лекарственных форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

23. Дайте характеристику обычной аппаратуре для распадаемости лекарственных форм (приборы с погружением и без погружения):

А. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

В. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

С. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимся значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

Д. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

Е. Действующее вещество диффундирует из лекарственной формы через диализную мембрану в диализат.

24. Дайте характеристику прибору для определения растворения лекарственных веществ из лекарственных форм (АК-1):

А. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

В. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

С. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимся значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

Д. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

Е. Действующее вещество диффундирует из лекарственной формы через диализную мембрану в диализат.

25. Дайте характеристику прибору для разделительного высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм (Resomat-I):

А. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимся значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

В. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

С. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

Д. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

Е. Действующее вещество диффундирует из лекарственной формы через диализную мембрану в диализат.

26. Дайте характеристику прибору для разделительного высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм (Resomat-II):

А. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

В. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

С. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

Д. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимися значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

Е. Действующее вещество диффундирует из лекарственной формы через диализную мембрану в диализат.

27. Дайте характеристику прибору для диализного высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм (Л.Крувчинского):

А. Действующее вещество диффундирует из лекарственной формы через диализную мембрану в диализат

В. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

С. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

Д. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимися значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

Е. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

28. Дайте характеристику адсорбционному методу высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм:

А. Поглощение высвободившегося вещества каким-либо адсорбентом, с последующем количественным определением вещества в таковом.

В. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

С. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

D. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимися значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

E. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

29. Дайте характеристику разделительному методу высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм:

A. Действующее вещество высвобождается в водную фазу и переходит в липофильную фазу, в качестве которой чаще применяется органический растворитель, несмешивающийся с водой.

B. Анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения).

C. Состоят из сетчатой корзинки с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец.

D. Действующее вещество высвобождается в водную фазу при постоянно меняющимися значениями её рН, а слой разделения вода/хлороформ представляет модель липидной мембраны.

E. Действующее вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока, через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови.

30. К какому механизму всасывания относится процесс, когда носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом с внешней стороны мембраны и отдает ее в жидкую фазу внутренней среды, далее процесс переноса молекул повторяется:

A. Активный транспорт.

B. Пассивная диффузия.

C. Конвективная диффузия.

D. Эндоцитоз.

E. Адсорбция.

31. Всасывание осуществляется по следующим механизмам: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз и пиноцитоз. Дайте характеристику пассивной диффузии:

A. Лекарственные вещества растворяются в липидах мембраны и передвигаются через неё.

B. Всасываются небольшие молекулы (молекулярная масса от 150 до 400) через поры мембраны наполненные водой.

- С. Носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом с внешней стороны мембраны и отдает ее в жидкую фазу внутренней среды, далее процесс переноса молекул повторяется.
- Д. Процесс транспорта путем поглощения твердых и жидких частиц из внеклеточного пространства в форме вакуоли внутрь клетки.
- Е. Всасывание через поверхностную мембрану, затем базальную мембрану внутрь клетки.

32. Всасывание осуществляется по следующим механизмам: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз и пиноцитоз. Дайте характеристику конвективной диффузии:

- А. Всасываются небольшие молекулы (молекулярная масса от 150 до 400) через поры мембраны наполненные водой.
- В. Лекарственное вещество растворяется в липидах мембраны и передвигается через неё.
- С. Носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом с внешней стороны мембраны и отдает ее в жидкую фазу внутренней среды, далее процесс переноса молекул повторяется.
- Д. Процесс транспорта путем поглощения твердых и жидких частиц из внеклеточного пространства в форме вакуоли внутрь клетки.
- Е. Всасывание через поверхностную мембрану, затем базальную мембрану внутрь клетки.

33. Всасывание осуществляется по следующим механизмам: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз и пиноцитоз. Дайте характеристику эндоцитозу:

- А. Процесс транспорта путем поглощения твердых и жидких частиц из внеклеточного пространства в форме вакуоли внутрь клетки.
- В. Лекарственное вещество растворяется в липидах мембраны и передвигается через неё.
- С. Носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом с внешней стороны мембраны и отдает ее в жидкую фазу внутренней среды, далее процесс переноса молекул повторяется.
- Д. Всасываются небольшие молекулы (молекулярная масса от 150 до 400) через поры мембраны наполненные водой.
- Е. Всасывание через поверхностную мембрану, затем базальную мембрану внутрь клетки.

34. Всасывание осуществляется по следующим механизмам: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз и пиноцитоз. Дайте характеристику активному транспорту:

- A. Носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом с внешней стороны мембраны и отдает ее в жидкую фазу внутренней среды, далее процесс переноса молекул повторяется.
- B. Лекарственные вещества растворяются в липидах мембраны и передвигаются через неё.
- C. Процесс транспорта путем поглощения твердых и жидких частиц из внеклеточного пространства в форме вакуоли внутрь клетки.
- D. Всасываются небольшие молекулы (молекулярная масса от 150 до 400) через поры мембраны наполненные водой.
- E. Всасывание через поверхностную мембрану, затем базальную мембрану внутрь клетки.

35. Взаимодействие ингредиентов в системе лекарственной формы с различными проявлениями (комплексообразование, адсорбции и др.), которые влияют на скорость и степень высвобождения действующих веществ, представляют собой следующий вид взаимодействия:

- A. Биофармацевтический.
- B. Фармакологический.
- C. Фармакодинамический.
- D. Фармакокинетический,
- E. Физико-химический.

36. Для определения степени относительной биологической доступности используется стандартная лекарственная форма.

- A. Раствор или суспензия для внутреннего применения.
 - B. Лекарственные формы для наружного применения.
 - C. Букальные пленки.
 - D. Внутривенная инъекция.
 - E. Липосомы, нисомы, нанокапсулы.

37. Добавление пролонгаторов приводит к замедлению высвобождения и всасывания лекарственных веществ в результате:

- A. Повышения вязкости, комплексообразования, адсорбции.
- B. Полиморфных преобразований.
- C. Гидролиза, коалесценции.
- D. Коллоидообразования.
- E. Физико-химической конденсации.

38. Некоторые лекарственные вещества при высокой степени дисперсности проявляют токсическое действие, потому что:

- A. Улучшается растворимость в биологических жидкостях, усиливается всасывание в кровь, образуя высокие концентрации.

В. Резкое уменьшение размеров частичек вещества вызывает быструю инактивацию лекарственного вещества.

С. Достижение высокой степени дисперсности способствует кумуляции лекарственного вещества в организме и оказанию токсического действия.

Д. Измельчение лекарственных веществ приводит к изменению физических свойств препарата.

Е. Измельчение лекарственных веществ приводит к изменению фармакологического действия препарата.

39. При выборе суппозиторной основы для детей с димедролом установлено, что:

T50% для полиэтиленоксидной основы = 10 мин.

T50% для основы масло какао = 8,5 мин.

T50% для основы бутирол = 9,4 мин.

T50% для основы ГХМ = 15 мин.

Какая из основ будет выбрана для изготовления вышеуказанной лекарственной формы, основываясь на скорости наступления терапевтического эффекта?

А. Масло какао.

В. ГХМ.

С. Основы равнозначны по скорости высвобождения вещества.

Д. Бутирол.

Е. Полиэтиленоксидная основа.

40. Согласно тесту растворения качество таблеток соответствует требованиям НТД, если в течение 1 часа из таблетки высвободится не менее 75% действующего вещества. Определить соответствие требованиям НТД таблеток фенаcetина по 100 мг, если:

А. В течение 1 часа высвободилось 81 мг вещества.

В. Через 1 час осталось не растворенным 28 мг вещества.

С. Через 1 час высвободилось 58 мг вещества.

Д. Через 1 час в таблетке осталось 40 мг вещества.

Е. Через 1 час анализ диализата показал 65 мг вещества.

41. При выборе растворителя для глазных капель с сульфацилом натрия пролонгированного действия определяли Кв_{исв} для натрия сульфацила из различных растворителей. Какой из растворителей лучше использовать для приготовления вышеуказанной лекарственной формы, если:

А. Кв_{исв} для 10% раствора натрия сульфацила на 1% растворе бланозы = 0,021 сек -1

- В. Квсыв для 10% раствора натрия сульфацила на 0,25% растворе МЦ = 0,038 сек -1
- С. Квсыв для 10% раствора натрия сульфацила на 1% растворе МЦ = 0.024 сек-1
- Д. Квсыв для 10% раствора натрия сульфацила на 0,5% растворе МЦ = 0,031 сек -1
- Е. Квсыв для 10% водного раствора натрия сульфацила = 0,054 сек-1

42. Дайте рекомендации относительно выбора основы для мази с метилурацилом пролонгированного действия, если:

T50% Для мази на гидрофильной основе = 10 мин.

T50% Для мази на липофильной основе = 18 мин.

T50% для мази на гидрофильно-липофильной основе = 15 мин.

- А. Липофильная основа.
- В. Гидрофильно-липофильная основа.
- С. Гидрофильная основа.
- Д. Основа не влияет на скорость высвобождения вещества из мази.
- Е. Основы равнозначны по скорости высвобождения действующего вещества.

43. При выборе вспомогательного вещества для порошка с ацетилсалициловой кислотой изучали влияние различных веществ. Какое из веществ рациональнее использовать в качестве вспомогательного для данного порошка с целью ускорения достижения терапевтического эффекта, если T50% для:

порошка с лактозой = 8 мин.

порошка с глюкозой = 15 мин.

порошка с магнезия карбонатом = 21 мин ?

- А. Лактозу
- В. Глюкозу.
- С. Магнезия карбонат.
- Д. Вспомогательные вещества одинаково влияют на динамику высвобождения аспирина
- Е. Вспомогательные вещества не оказывают влияния на динамику высвобождения аспирина.

44. Биофармацевтические исследования 5% мази с натрия салицилатом на различных основах дали следующие значения Квсыв и T50%.

- А. Метилцеллюлозная Квсыв - 0, 041 сек-1; T50%=9 мин
- В. Вазелиновая основа Квсыв =0,012 сек-1; T50%=25 мин
- С. Эмульсионная в/м Квсыв= 0, 038 сек-1; T50%=11 мин
- Д. Эмульсионная м/в Квсыв= 0, 028 сек-1; T50%=16 мин

Е. Вазелин-ланолиновая Кввсв = 0, 030 сек-1; T50%=13 мин
Какую из основ лучше использовать для приготовления вышеуказанной лекарственной формы?

45. При разработке оптимального состава таблеток парацетамола по 0,5 г с витамином С, изучали влияние на распадаемость таблеток скользящих веществ. После растворения таблеток в приборе «качающаяся корзинка» рассчитывали T50% для каждого состава. Основываясь на полученных результатах, выберите скользящее вещество, если:

- A. T50% для таблеток с аэросилом = 8 мин.
- B. T50% для таблеток с кальция етеаратом = 10 мин.
- C. T50% для таблеток с тальком = 9,5 мин.
- D. T50% для таблеток с крахмалом =12 мин.
- E. T50% для таблеток с аэросилом + тальк = 9,2 мин.

46. В разных аптеках изготовили порошки, содержащие 0,1 г бутадиона.

Какие из порошков обладают наилучшей фармацевтической доступностью, если Кввс определены в процессе биофармацевтических исследований, соответственно равны:

- A. 0,038 мин.-1
- B. 0,048 мин.-1
- C. 0,031 мин.-1
- D. 0,040 мин.-1
- E. 0,045 мин.-1,

47. При разработке оптимального состава суппозиторной массы изучали влияние различных эмульгаторов на динамику высвобождения действующего вещества. Через 15 минут после начала диализа Кввс для суппозитория составила:

- с эмульгатором Т-2 равна 0,0385 сек.-1
- с эмульгатором №1 равна 0,0254 сек.-1
- с эмульгатором Твин-80 равна 0,0235 сек.-1

Какой из предложенных эмульгаторов лучше ввести в суппозиторную массу, чтобы ускорить высвобождение действующего вещества?

- A. Эмульгатор Т-2
- B. Эмульгатор №1
- C. Твин-80

D. Ни один из эмульгаторов не обеспечивает надлежащего качества суппозитория.

E. Эмульгаторы не оказывают влияния на скорость высвобождения вещества.

48. В приборе "Качающаяся корзинка" Краств таблеток фенацети-на, содержащих в качестве разрыхлителя крахмал, равна 0,0612 сек.-1, Краств таблеток, содержащих в качестве разрыхлителя натрия хлорид, равна 0,0380 сек-1 а Краств таблеток, содержащих в качестве разрыхлителя сахар, равна 0,0450 сек-1

Какой разрыхлитель лучше использовать?

- A. Крахмал.
- B. Сахар.
- C. Натрия хлорид.
- D. Ни один из разрыхлителей не обеспечивает надлежащего качества таблеток.
- E. Можно использовать любой из перечисленных разрыхлителей.

49. При разработке состава суппозиторной массы для детских суппозиторий жаропонижающего действия изучали влияние основы на скорость наступления терапевтического эффекта путем определения T50%.

Какая из нижеперечисленных основ наиболее подходит для разрабатываемой лекарственной формы, если:

- A. T50% =7,2 мин. - масло какао
- B. T50% =12,1 мин. - ЗЖО
- C. T50% =10,0 мин. - Бутирол
- D. T50% =10,2 мин. -Желатин-глицериновая основа
- E. T50% =9,8 мин. - ГХМ

50. В случае, если действующее вещество не растворимо в воде, то в биологическом эксперименте возможно использовать его в виде:

- A. Микрористаллической суспензии.
- B. Эмульсии первого рода.
- C. Эмульсии второго рода.
- D. Суспензии для внутреннего применения.
- E. Олеогеля для уверенного прохождения вещества через липидный барьер.

Литература

Основная:

1. Муравьев И. А. Технология лекарств. - Т. 2, М.: Медицина, 1980. - 704 с.
2. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. - М.: Медицина, 1986. - 288 с.
3. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. - Т. 1, Т. 2, М.: Медицина, 1991.
4. Справочник фармацевта. - М.: Медицина. 1981. - 385 с.
5. Справочник провизора-аналитика. - К.: Здоровье, 1989.
6. Державна фармакопея України. - К., 2001.
7. Головкин В. А, Соловьева В. П., Гладышев В.В. Избранные лекции по биофармации и современным достижениям фармацевтической технологии. - Запорожье, 2000. - 217 с.
8. Печерский П.П., Соловьева В.П., Логвин П.А. Сборник задач по технологии лекарств аптечного производства (для самостоятельной работы студентов фармацевтических учебных заведений). - Запорожье, 1990. -108 с.
9. Перцев І.М., Шевченко Л.Д., Чаковець Р.К. Практикум з аптечної технології ліків. - Х.: Прапор 1995.
10. Тихонов А.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. - Харків, 1995. - 598 с

Дополнительная:

1. Соловьев В Н Фармакокинетика. – М. Медицина, 1980. - 384 с,
2. Определение высвобождения лекарственных веществ из различных лекарственных форм. Учебно-методические рекомендации для студентов. -Запорожье, 1980. - 37 с.
3. Фармацевтические несовместимости. Инструктивные материалы. - М.: Медицина, 1965.
4. Муравьев И.А., Косьмин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимости лекарственных веществ. - М.: Медицина, 1978. - 240 с.
5. Тенцова А.И. Прогнозирование сроков годности. Учебное пособие. - М.: Медицина, 1981.
6. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ М.: Медицина. 1982. - 341 с.
7. Котенко А.М., Корытнюк Р.С. Технология и контроль качества растворов для инъекций в аптеках. - Киев, 1990.- 136 с.
8. Белова О.И. Пособие по затруднительным случаям приготовления лекарств в аптеках. - М.: Медицина, 1975.- 240 с.
9. Тринус Д.П. Фармакотерапевтический справочник. - К.: Здоровье. 1988.

10. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М.: Медицина ,1995.
11. Гусель В.А., Маркова И.В., Справочник педиатра по клинической фармакологии. -М.: Медицина, 1989.
12. Глухоненко Б.Т. Справочник по лечебной косметике. - К.: Здоровье, 1990.-295 с.
13. Гарбарець М.О., Западнюк В.Т. Довідник з фітотерапії. - Київ: Вища школа, 1981. 198 с.
14. Попова Т.А. Очерки про гомеопатию. Основные проблемы. - .: Медицина, 1964. - 218 с.

Только для внутреннего использования