

ТЕТРАДЬ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

по дисциплине

БИОФАРМАЦИЯ

33.05.01 ФАРМАЦИЯ

специальность

Часть 1

ФИО

курс _____ группа _____

Москва - 2024

БИОФАРМАЦИЯ КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Задание 1. Дайте определение понятиям:

Биофармация - _____

Биологическая доступность (БД) - _____

Относительная БД - _____

Абсолютная БД - _____

Биоэквивалентность - _____

Фармацевтическая эквивалентность - _____

Терапевтическая эквивалентность - _____

Фармацевтические факторы Свойства лекарственных субстанций

Задание 1. Укажите основные группы фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов:

Задание 2. Приведите примеры изменения фармакологической направленности/ активности при изменении химической структуры лекарственного вещества:

Задание 3. В соответствии с ГФ дайте определения:

Степень кристалличности –

Анизотропия свойств –

Аморфное состояние –

Изотропия свойств –

Задание 4. Перечислите возможные различия в свойствах кристаллических и аморфных веществ

Задание 5. Перечислите методы измерения степени кристалличности фармацевтических субстанций и укажите НД:

Задание 6. В соответствии с ГФ заполните:

Полиморфизм –

Какое значение имеет полиморфизм для технологии получения лекарственного препарата

Когда необходима оценка полиморфизма субстанции?

Сольватоморфизм –

Задание 7. Укажите возможные различия в структуре полиморфных модификаций вещества

Задание 8. Перечислите возможные различия в свойствах полиморфных модификаций веществ:

Физические свойства	Физико-химические

Задание 9. Перечислите основные методы обнаружения полиморфных модификаций веществ

Задание 10. Дайте определения свойствам лекарственных субстанций и характеристику их влияния на терапевтическую эффективность.

Определение	Характер влияния на биологические свойства (пример)
Растворимость	
Измельченность	
Полиморфизм	
Изомерия	
Сольватация	
Кристалличность	

--	--

Задание 11. Заполните таблицу:

<i>Биофармацевтическая классификационная система (БКС) фармацевтических субстанций</i>		
Класс		
I		
II		
III		
IV		

Задание 12. Дайте определение терминам:

Биофармацевтическая растворимость (БФР) – _____

Высокая БФР - _____

Низкая БФР - _____

Проницаемость - _____

Задание 13. Укажите класс (согласно БКС) субстанций, проявляющих:
высокую биодоступность: _____

Низкую биодоступность: _____

Задание 14. Укажите значение БКС: _____

Задание 15. Приведите названия способов повышения растворимости фармацевтических субстанций, применяемых в технологии лекарственных препаратов

Вспомогательные вещества и лекарственные формы

Задание 1. Приведите примеры возможного влияния вспомогательных веществ на эффективность лекарственных препаратов

Основы мягких лекарственных форм _____

ПАВ _____

Консерванты _____

Полимеры _____

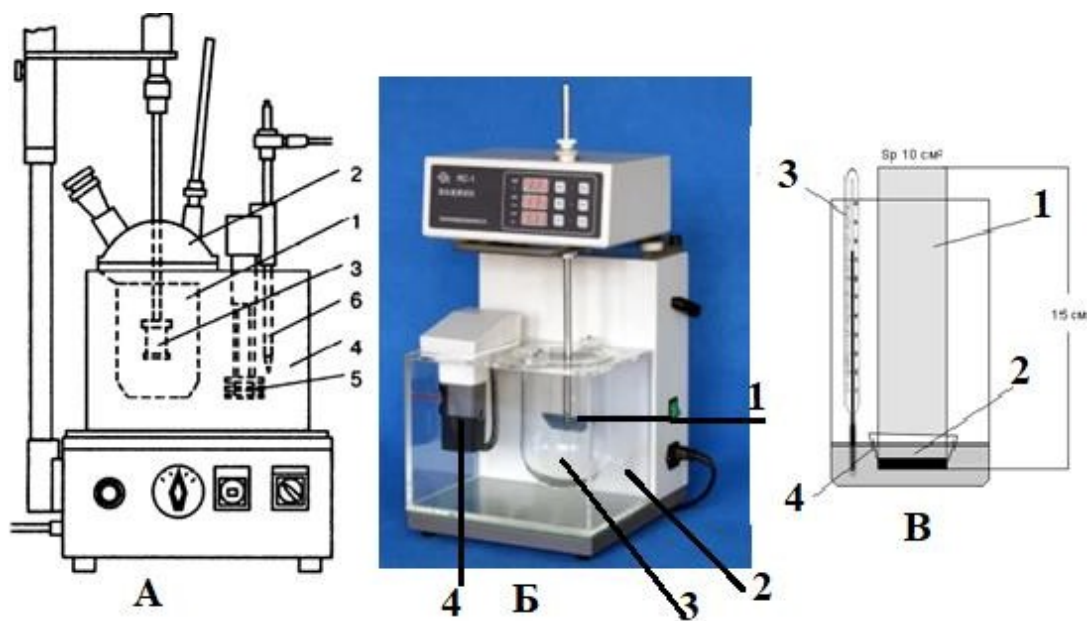
Задание 2. Расположите лекарственные формы (суспензии, таблетки покрытые оболочкой, таблетки, растворы водные, твердые капсулы) в гипотетическую последовательность в порядке убывания скорости высвобождения лекарственных веществ:

Тест «Растворение»

Задание 1. Укажите названия действующих НД, регламентирующих проведение теста «Растворение» для различных лекарственных форм _____

Укажите, с какой целью проводят испытание: _____

Задание 2. Укажите названия оборудования для проведения испытания «Растворение» и НД, в которых описан прибор. Дайте краткое описание методики с указанием названий пронумерованных частей оборудования.

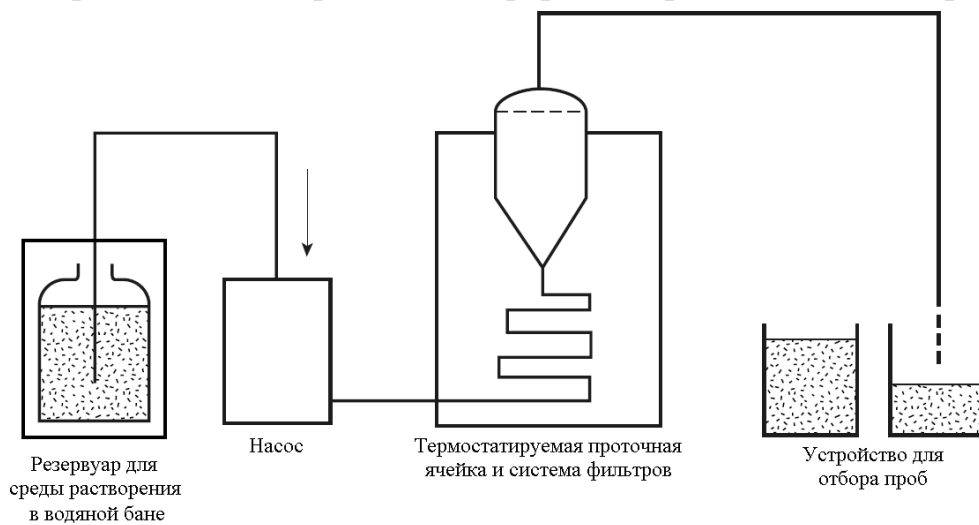


А

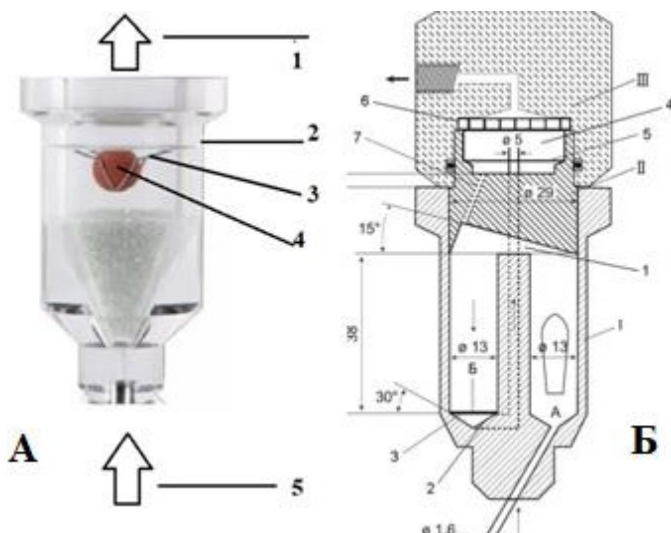
Б

В

Задание 3. Укажите название прибора III (ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»). Кратко опишите принцип испытания:



Задание 4. Укажите назначение ячеек для прибора III (ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»), представленных на рисунке, дайте краткое описание с указанием в тексте пронумерованных частей



Задание 5. Укажите названия приборов для проведения испытания «Растворение для трансдермальных пластырей» (ГФ), представленных на рисунке, дайте краткое описание с указанием в тексте пронумерованных частей:

<p>Прибор</p>	

Поясните, чем прибор I (ГФ) отличается от прибора II (ГФ): _____

Задание 6. Укажите аппараты, предназначенные для испытания на «Растворение» лекарственных форм, указанных в таблице:

Лекарственная форма	Аппарат
Мази	
Суппозитории	
Таблетки не покрытые оболочкой	
Таблетки с кишечнорастворимым покрытием	
Таблетки пролонгированного высвобождения	
Капсулы твердые	
Капсулы мягкие	
Трансдермальные пластыри	

Задание 7. Укажите группы, на которые, согласно действующему НД «Растворение», делятся твёрдые дозированные лекарственные формы в зависимости от скорости высвобождения из них лекарственных веществ:

Задание 8. Укажите условия проведения теста «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» согласно действующей нормативной документации и в соответствии с группами твердых лекарственных форм (ГФ):

Группы ЛФ	Условия проведения теста		
	среда растворения (состав и объем)	время отбора пробы	допустимый процент высвободившегося лекарственного вещества

1.			
2. методика 1 методика 2			
3.			

Задание 9. Укажите, как интерпретируются результаты теста «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» согласно ГФ

Название группы ЛФ	Первичное испытание	Повторные испытания
1.		
2.		
3.		

Путь введения лекарственного препарата	Факторы
Пероральный	
Трансдермальный	
Ингаляционный	
Интраокулярный	
Внутримышечный	
Внутривенный	

Задание 3. Дайте характеристику основным способам проникновения лекарственных веществ через кожу:

Способ проникновения	Характеристика
Трансэпидермальный	
Трансфолликулярный	

Технологические факторы

Задание 1. Перечислите технологические операции производства лекарственных форм, способные повлиять на терапевтическую эффективность лекарственного препарата:

Задание 2. Предложите технологические способы повышения БД лекарственных форм:

Задание 3. Укажите особенности аппликационных лекарственных форм:

Преимущества трансдермального пути введения	Факторы, препятствующие всасыванию ЛВ через кожу	Технологические пути улучшения всасывания ЛВ через кожу

Институт фармации А.П. Нелюбина
Кафедра фармацевтической технологии

Учебно-методические указания для выполнения аудиторной
практической работы по дисциплине:

Биофармация

Тема «Изучение влияния фармацевтических факторов на высвобождение
лекарственных веществ из лекарственных форм»

для студентов IV курса,
основная профессиональная образовательная программа высшего
профессионального образования - программа специалитета

33.05.01 Фармация

Кафедра фармацевтической технологии

Учебно-методические указания для выполнения аудиторной практической работы по дисциплине Биофармация

Название учебно-методического пособия

Авторы: _____

2024 год

Утверждено на заседании Учебно-методического совета
Института фармации им. А.П. Нелюбина
26.04.2024г. протокол №7

Биофармацию стали рассматривать как науку, изучающую *биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости от фармацевтических факторов*.

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили сформулировать перечень *фармацевтических факторов*, способных оказывать влияние на биодоступность и фармакокинетику лекарственных препаратов, к ним относятся:

- химическая модификация лекарственной субстанции (соль, кислота, основание, наличие и расположение функциональных групп и др.);
- физико–химические характеристики фармацевтической субстанции (растворимость, измельченность, полиморфизм, изомерия, кристалличность и др.);
- вспомогательные вещества, их физико–химические характеристики, количество;
- вид лекарственной формы;
- путь введения;
- технологические условия переработки, применяемые при производстве фармацевтических субстанций и лекарственных форм.

В настоящее время накоплено достаточное количество информации о влиянии фармацевтических факторов на качество и эффективность лекарственных препаратов. В результате биофармацевтические исследования стали обязательной частью фармацевтической разработки (ICHQ8) и оценки качества готовых лекарственных форм.

Задание №1:

1. Изучить высвобождение дротаверина гидрохлорида из таблеток на *приборе «Вращающаяся корзинка»*.
2. Построить графики зависимости высвобождения дротаверина гидрохлорида из таблеток каждого образца от времени.
3. Рассчитать константы скорости растворения дротаверина гидрохлорида и периоды полураспада для каждого образца таблеток.

4. Провести сравнительный анализ полученных результатов. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов (вспомогательных веществ, технологии получения таблеток) на высвобождение дротаверина гидрохлорида из таблеток.

Выполнение лабораторной работы:

1. На *приборе «Вращающаяся корзинка»* определить скорость и полноту растворения (высвобождения) дротаверина гидрохлорида из таблеток. Описание прибора см. в разделе 3. Условия проведения эксперимента указаны в таблице.

Таблица Условия проведения теста «Растворения» для таблеток дротаверина гидрохлорида

Условия	Значение
Среда	0,1Н раствор кислоты хлористоводородной
Объем среды	500 мл
Объем пробы	5 мл
Температура	37±0,5°С
Скорость вращения мешалки	100 об/мин

Рекомендуется отбирать пробы через определенные промежутки времени. Отбираемые пробы отфильтровать через бумажный фильтр в мерные колбы или пробирки, разбавить соответствующей средой растворения до метки и определить оптическую плотность на спектрофотометре при λ 353±2. По калибровочному графику (см. рис. 7.2) определить содержание лекарственного вещества в отобранной пробе. Количество высвободившегося дротаверина гидрохлорида из лекарственной формы рассчитать по формуле:

$$B = \frac{C \cdot V_{\text{среды}} \cdot V_{\text{разведения}}}{m \cdot V_{\text{пробы}}}$$

где: ***B*** – количество высвободившегося лекарственного вещества в данный момент времени, %;

C – концентрация лекарственного вещества, найденная по калибровочному графику, г/мл;

***V*_{среды}** – объем среды высвобождения, равный 500 мл;

***V*_{пробы}** – объем пробы, равный 5 мл;

$V_{\text{разведения}}$ – объем пробы, равный 10 мл;

m – содержание лекарственного вещества в лекарственной форме, г;

Оформить полученные результаты в виде таблицы..

Таблица. Результаты изучения высвобождения дротаверина гидрохлорида из таблеток

время № образца	5 мин			10 мин			20 мин			30 мин			45 мин		
	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %	D	C, %	B, %
Образец 1															
Образец 2															
Образец 3															

2. По результатам определения высвобождения дротаверина гидрохлорида из таблеток построить фармакокинетические кривые, откладывая на оси абсцисс время отбора проб, а на оси ординат – процент высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы за определенные интервалы времени.

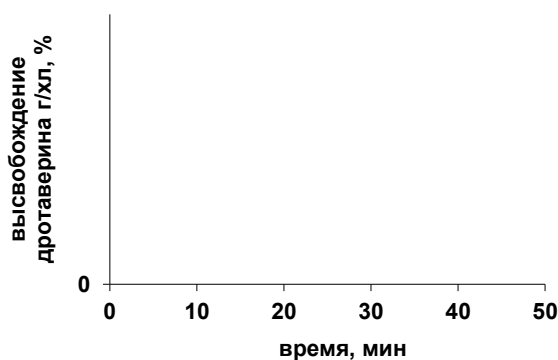


Рисунок . График зависимости высвобождения (B, %) дротаверина г/хл из таблеток от времени

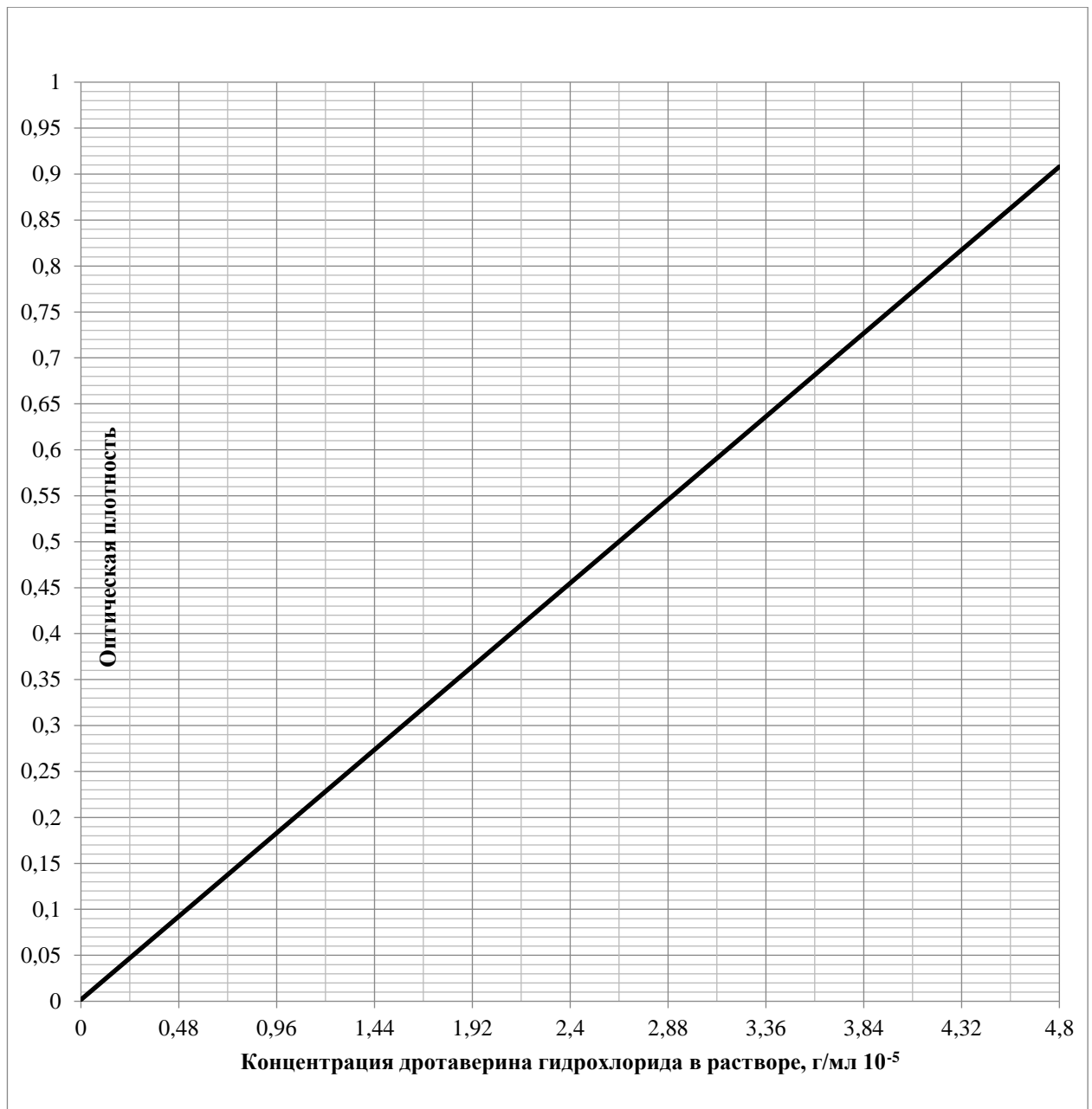


Рисунок. Зависимость оптической плотности (D) от концентрации дротаверина гидрохлорида в растворе

3. Высвобождение лекарственных веществ из твердых лекарственных форм подчиняется уравнению первого порядка:

$$\ln c_0 - \ln c = K \cdot t \quad (1)$$

где: c_0 – исходное количество вещества в таблетке, г, мг;

c – количество вещества, оставшееся в таблетке за время растворения, мин,
ч;

K – константа скорости растворения, мин^{-1} , час^{-1} ;

t – время растворения, мин, час.

По результатам проведенного эксперимента константу скорости растворения можно определить графически или рассчитать. Ниже приведен эталон расчетного способа определения константы скорости растворения с использованием выше приведенного уравнения. Учитывая, что $c = c_0 - c_t$, где c_t – количество вещества, перешедшее в раствор за время t , можно уравнение 1 записать следующим образом:

$$\ln c_0 - \ln(c_0 - c_t) = K \cdot t \quad (2)$$

или
$$\ln \frac{c_0}{c_0 - c_t} = K \cdot t \quad (3)$$

для удобства расчетов, уравнение (3) выразим в десятичных логарифмах:

$$2,303 \cdot \lg \frac{c_0}{c_0 - c_t} = K \cdot t \quad (4)$$

Из уравнения (4) можно найти выражение константы скорости растворения K :

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{c_0}{c_0 - c_t} \quad (5)$$

По константе скорости растворения K можно рассчитать период полурасстворения 50% лекарственного вещества, а из лекарственной формы на основании формулы (5).

$$t_{50\%} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{c_0}{c_0 - c_t} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{100}{100 - 50} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg 2 = \frac{2,303}{K} \cdot 0,3010 = \frac{0,693}{K};$$

4. Сделать выводы по работе в соответствии с пунктом 4 задания.

Оформление протокола проводят в соответствии с пунктами 1–4 «выполнения лабораторной работы».

Задание 2.

Изучение влияния фармацевтических факторов на скорость высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм

Задание:

1. Методом диализа через полупроницаемую мембрану в модельную среду или методом «Лопастная мешалка над диском» изучить влияние: природы основы и вида лекарственной формы на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества (фурацилина).

2. Построить графики зависимости концентрации фурацилина, перешедшего в раствор из лекарственной формы в среду растворения, от времени для каждого образца.

3. Провести сравнительный анализ полученных результатов. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов (типа основы, вида лекарственной формы) на высвобождение фурацилина из лекарственной формы.

Выполнение лабораторной работы:

1. В качестве образцов использовать мягкие лекарственные формы, полученные в лабораторной работе (мазь, крем и гель фурацилина).

Таблица Условия изучения высвобождения фурацилина из мягких лекарственных форм

Условия	Значение
Диализ через полупроницаемую мембрану	
Среда	Фосфатный буферный раствор pH 7,5
Объем среды	25 мл
Температура	32±0,5°C
Объем пробы	5 мл
Лопастная мешалка над диском	
Среда	Фосфатный буферный раствор pH 7,5
Объем среды	500 мл
Температура	32±0,5°C
Скорость вращения мешалки	50 об/мин
Объем пробы	5 мл

Диализ через полупроницаемую мембрану. На предварительно замоченные в 0,1 N растворе гидроксида натрия в течение 24 часов

целлофановые пленки наносят и равномерно распределяют 2,0 образца мягкой лекарственной формы. Пленку с навеской закрепляют на диализной трубке, которую помещают в стакан с 25 мл диализной среды. Основание трубки не должно быть погружено в жидкость более чем на 2 мм. Стакан с трубкой термостатируют при постоянной температуре $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Лопастная мешалка над диском. Навеску образца массой 1,0 г ровный слой распределяют по диализной пленке, предварительно на 24 часа замоченной в растворе 0,1N гидроксида натрия. Пленку закрепляют на диске, который помещают на дно колбы тестера растворения, заполненной фосфатным буферным раствором с $\text{pH}=7,5$.

Через промежутки времени указанные в таблице 7.4 отбирают пробы с обязательным восполнением среды растворения. Отбираемые пробы отфильтровывают через бумажный фильтр в мерные колбы или пробирки, разбавляют соответствующей средой растворения до метки и определяют оптическую плотность на спектрофотометре при $\lambda=377 \pm 2$ нм. По калибровочному графику рис. 1 определяют содержание лекарственного вещества в отобранной пробе.

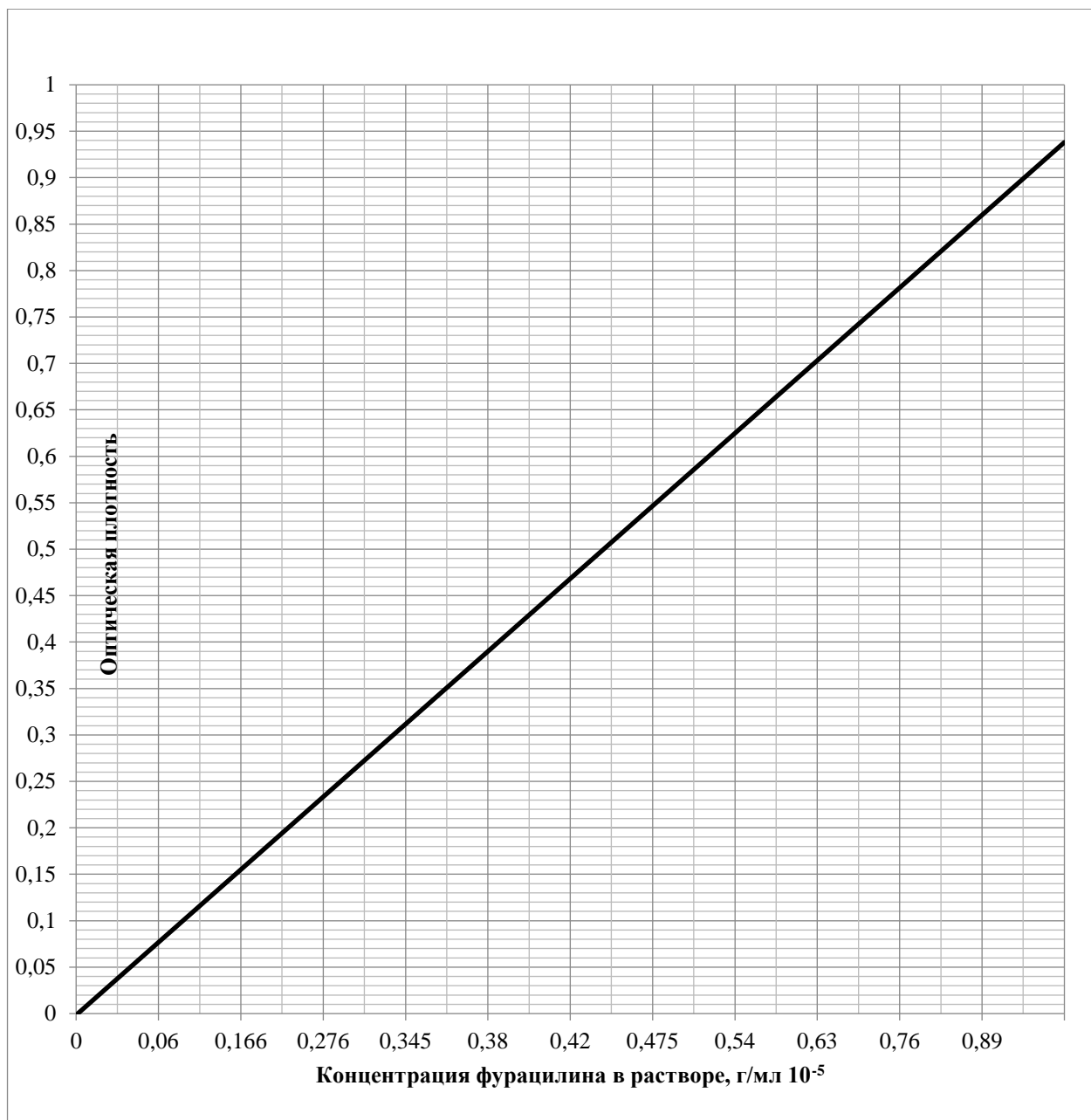


Рисунок 1 Зависимость оптической плотности (\underline{D}) от концентрации фурацилина в растворе

Количество высвободившегося фурацилина из лекарственной формы рассчитывают по формуле:

$$B = \frac{C \cdot V_{\text{среды}} \cdot V_{\text{разведения}}}{m \cdot V_{\text{пробы}}};$$

где: B – количество высвободившегося лекарственного вещества в данный момент времени, %;

C – концентрация лекарственного вещества, найденная по калибровочному графику, г/мл;

$V_{\text{пробы}}$ – объем среды высвобождения, равный 25 или 500 мл;

m – содержание лекарственного вещества в навеске, г;

Оформить полученные результаты в виде таблицы

Таблица Результаты изучения высвобождения фурацилина из мягких лекарственных форм

время № образца	0,5 ч			1,0 ч			1,5 ч			2,0 ч			2,5 ч		
	D	C, г/мл	B, %	D	C, г/мл	B, %	D	C, г/мл	B, %	D	C, г/мл	B, %	D	C, г/мл	B, %
Образец 1															
Образец 2															
Образец 3															

2. По результатам определения высвобождения фурацилина из мягких лекарственных форм построить графики, откладывая на оси абсцисс время отбора проб, а на оси ординат – процент высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

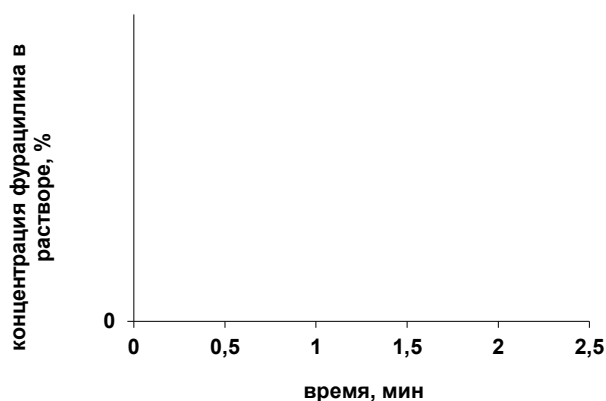


Рисунок График зависимости высвобождения (B, %) фурацилина из мягких лекарственных форм от времени

3. Сделать выводы о влиянии фармацевтических факторов на высвобождение фурацилина из лекарственных форм.