

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ З ДИСЦИПЛІНИ
"БІОФАМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ" ЗА ОСВІТНІМ
РІВНЕМ "МАГІСТР" ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 226 "ФАРМАЦІЯ,
ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ".

Затверджено на засіданні
кафедри фармації та технології
органічних речовин
Протокол №17 від 29.06.2023р.

Дніпро УДХТУ 2023

Методичні вказівки до лабораторних робіт з дисципліни "Біофармацевтичні аспекти технології ліків" за освітнім рівнем "Магістр" для студентів спеціальності 226 "Фармація, промислова фармація". / П.В. Задорожній, О.В. Охтіна. - Дніпро : УДХТУ, 2023. – 38 с.

Укладачі: П.В. Задорожній, канд. хім. наук, доцент
О.В. Охтіна, канд. тех. наук, доцент

Відповідальний за випуск О.В. Харченко, докт. хім. наук, професор

Навчальне видання

Методичні вказівки до лабораторних робіт з дисципліни "Біофармацевтичні аспекти технології ліків" за освітнім рівнем "Магістр" для студентів спеціальності 226 "Фармація, промислова фармація"

Укладачі: ЗАДОРОВЖНІЙ Павло Вікторович
ОХТІНА Оксана Володимирівна

Редактор ЗАДОРОВЖНІЙ П.В.
Коректор *****

Підписано до друку . Формат 60x84 1/16. Папір ксерокс. Друк
різограф. Умов.-друк. акр. 0,75. Облік.-вид. акр. 0,84. Тираж 50 прим. Зам.№ .
Свідоцтво ДК №303 від 27.12.2000

УДХТУ, 49005, м. Дніпропетровськ-5, просп. Гагаріна, 8.

Видавничо-поліграфічний комплекс ІнКом Центру

ЗМІСТ

	С.
Передмова.....	4
Навчальні цілі	4
План виконання лабораторних робіт.....	5
Лабораторна робота №1 Визначення інтенсивності вивільнення діючої речовини діалізічним методом	5 6
Лабораторна робота №2 Визначення швидкості та ступеня вивільнення діючої речовини з супозиторіїв методом «Розчинення в циліндрі».....	9
Лабораторна робота №3 Визначення ступеня вивільнення діючої речовини з мазі методом «Дифузії в гель».....	12
Лабораторна робота №4 Проведення тесту «розчинення» для таблетованої лікарської форми	15
Лабораторна робота №5 Проведення тесту «Розпаданя» для таблетованої лікарської форми	24
Лабораторна робота №6 Проведення тесту «Прискорене старіння» для таблетованої лікарської форми.....	28
Лабораторна робота №7 Визначення строків придатності лікарського препарату з використанням тесту «Прискорене старіння» для таблетованої лікарської форми.....	33

ПЕРЕДМОВА

Лабораторні роботи з дисципліни "Біофармацевтичні аспекти технології ліків" загальним обсягом 16 годин є однією з важливих ланок навчального процесу і розширюють теоретичну та практичну підготовку майбутнього фахівця – магістра за спеціальністю 226 "Фармація, промислова фармація".

Самостійно виконуючи лабораторну роботу, магістрант повинен придбати певні експериментальні навички, які йому будуть необхідні у подальшій роботі на виробництві, в заводських та науково-дослідних лабораторіях.

В результаті вивчення дисципліни студент повинен вміти аналізувати результати лабораторного експерименту та прогнозувати біодоступність і ADME властивості лікарських препаратів.

Кожна робота, яка присвячена певному методу аналізу біодоступності і ADME властивостей, починається з короткого опису теоретичного матеріалу. В кожній роботі крім зазначення мети та плану, опису методики її проведення, наведено ескіз-схеми обладнання або установки, методи обробки експериментальних результатів, якісного та кількісного аналізу препарату, що досліджується.

НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ

СТУДЕНТ ПОВИНЕН ЗНАТИ:

- 1.1. Основні задачі біофармацевтичних досліджень на сучасному етапі та їх роль для практичної охорони здоров'я;
- 1.2. Значення біофармації при розробці складу і технології лікарських засобів;
- 1.3. Біофармацевтичні чинники та їх вплив на терапевтичну ефективність ліків;
- 1.4. Біофармацевтичну класифікацію лікарських засобів;
- 1.5. Методи дослідження фармацевтичної і біологічної доступності з різних лікарських форм;
- 1.6. Основну апаратуру, яка використовується для визначення фармацевтичної і біологічної доступності лікарських засобів;
- 1.7. Механізми вивільнення лікарських речовин із твердих лікарських форм;
- 1.8. Критерії оцінки якості лікарських форм (хімічні, фізико-хімічні, біологічні, а також додаткові для кожної лікарської форми);
- 1.9. Значення дослідження фармацевтичної і біологічної доступності;
- 1.10. Кореляцію умов досліджень «*in vitro*» з умовами «*in vivo*».

ПЛАН ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ

1. Теоретично освоїти методи і методики по визначенню фармацевтичної доступності лікарських препаратів і вибору фармацевтичних факторів.

2. Скласти колоквиум викладачу.

3. Підготувати лабораторну установку для аналізу.

4. Провести експеримент.

5. Виконати потрібні розрахунки, проаналізувати результати, зробити висновки.

6. Оформити звіт про виконану роботу.

Звіт повинен містити: вступ (в ньому відбити значення та застосування біофармацевтичного методу аналізу згідно з темою роботи), літературний огляд, експериментальну частину (опис дослідів та їх результатів, рисунок установки), обговорення результатів та висновки, список літератури.

Лабораторна робота №1

Визначення інтенсивності вивільнення діючої речовини діалізним методом.

За допомогою нормативної документації і довідкової літератури описати методику, апаратурне оформлення, математичну модель «Методу діалізу (для пероральних ліків, супозиторіїв, мазей з водорозчинних препаратів)».

Швидкість розчинення або вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту з лікарської форми прямо пропорційна градієнту концентрації, тобто чим більше речовини перейшло в розчин, тим менше різниця концентрацій і, отже, тим менше швидкість розчинення.

Найбільш простим і широко поширеним методом для визначення інтенсивності вивільнення (розчинення) є діалізний метод. Він придатний для будь-яких лікарських форм з водорозчинними речовинами. Зазвичай в якості діалізної мембрани використовують плівки з натуральних і штучних матеріалів різної природи. З натуральних матеріалів застосовуються: яєчна оболонка; шкіра тварин, стінка шлунка або кишки.

Штучні мембрани дозволяють транспортувати речовини за рахунок сорбції з одного боку і десорбції з іншого. Штучні мембрани отримують двома методами:

- 1) висушуванням розведеного розчину, що містить ліпід і відповідний полімерний носій: мембрана з етилцелюлози, рідкого парафіну і біологічного елемента (лецитину або холестеролу);

- 2) просоченням відповідного скелета (тканини, плівки) ліпідом. Як скелет використовують: лляну тканину, натуральний шовк, поліамід, плівки з ацетилцелюлози, поліетилену, полівінілхлориду. Для просочення: рідкий парафін, натуральні або синтетичні фосфоліпіди, рослинні масла, жирні кислоти.

Як середовище можна застосовувати: воду; ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин Рінгера, розчин соляної кислоти з додаванням пепсину і без нього; лужний розчин панкреатину; ацетатний, нітратний, фосфатний буфери і т. д. Процес зазвичай ведуть при температурі 37°C. Діаліз дерматологічних лікарських форм здійснюють при 32±0,5°C.

Апаратурне оформлення:

Прилад для діалізу складається з зовнішньої скляної ємності - хімічного стакану об'ємом 500 мл і внутрішньої ємності без дна - діалізної трубки. У якості діалізної напівпроникної мембрани використовують нелаковану целофанову плівку загальною площею контакту 20 см². Точну наважку порошку 0,5 г наносять рівним шаром на целофанову плівку, яку потім нерухомо закріплюють на кінці діалізної трубки за допомогою гумової стрічки. Діалізну трубку вносять в хімічний стакан з діалізним середовищем (вода очищена - 50 мл) і занурюють на глибину не більше 2 мм (Рис. 1).

Методика дослідження:

Після досягнення температури 37±0,5°C на целофанову мембрану опускають або рівномірно наносять досліджувану лікарську форму. Відбір проб діалізата в кожному випадку проводять за допомогою піпетки через рівні інтервали часу з моменту початку діалізу з негайним поверненням взятої кількості чистого розчинника в діалізатор.

Проби діалізата беруть через 5, 10, 20, 30, 45 хв по 5 мл піпеткою з обов'язковим заповненням діалізної середовища. Взяті проби аналізуються хімічними або фізико-хімічними методами, будують графічну залежність кількості лікарської речовини, що перейшла в розчин (відсоток від дози в пробі) від часу.

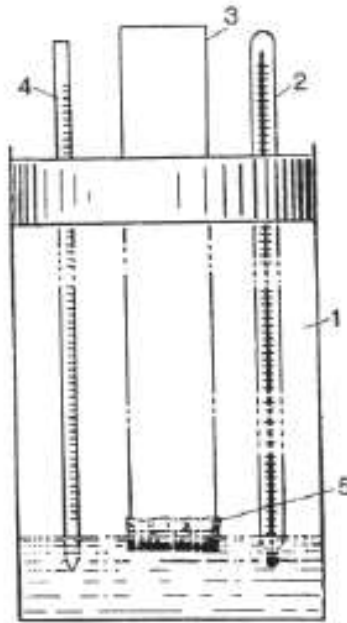


Рис. 1. Прилад для рівноважного діалізу: 1 - стакан; 2 - термометр;
3 - трубка для діалізу; 4 - піпетка; 5 - целофанова плівка

Розраховують кількість та відсоток вивільненої речовини за допомогою наступних формул:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot 50}{5}$$

$$C = \frac{X \cdot 100}{a}$$

де X – кількість вивільненої речовини, г;

T – титр, г;

C – відсоток вивільненої речовини, %;

V – об'єм титранту, витраченого при титруванні, мл;

a – середня маса порошку, г;

50 – розведення (обсяг середовища для діалізу);

5 – проба діалізата, мл.

Основаючись на результатах дослідження (графічних та розрахункових) роблять висновки щодо вивільнення діючої речовини з лікарського препарату.

Література:

1. Безуглая Е. П. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев // Фармаком. Харьков: 1999. № 1.

2. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003.

Лабораторна робота №2

Визначення швидкості та ступеня вивільнення діючої речовини з супозиторіїв методом «Розчинення в циліндрі».

За допомогою нормативної документації і довідкової літератури описати методику, апаратурне оформлення, математичну модель тесту «Визначення швидкості та ступеня вивільнення (розчинення) діючої речовини з супозиторіїв методом «Розчинення в циліндрі»».

Даний тест використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин, тобто для опису поведінки препарату під час абсорбції у шлунково-кишковому тракті (коли препарат знаходиться у шлунково-кишковому тракті).

Апаратурне оформлення:

Прилад для тестування складається з скляного або пластмасового порожнього циліндра з відповідною товщиною стінок, всередині якого за допомогою трьох тримачів закріплено металевий пристрій.



Рис. 2. Прилад для дослідження «Розчинення в циліндрі»

Пристрій являє собою два перфоровані диски з нержавіючого металу, закріплених на відстані близько 30 мм один від одного (діаметр дисків майже дорівнює внутрішньому діаметру циліндра), на які власне і поміщають супозиторії для тестування.

Методика дослідження:

Супозиторії поміщають в скляні циліндри, що містять по 10 мл води очищеної, підігрітою до 37°C. Щільно закривають гумовими пробками і

залишають в термостаті на 10 хв при 37°C. Кожні 2 хв циліндри струшують 5 разів.

Через 10 хв циліндри з супозиторії виймають з термостата, швидко занурюють в холодну воду і після застигання супозиторної маси (через 5 хв) зливають рідку частину. У зливі визначають зміст речовини що вивільнилася (або перейшла в розчин).

У циліндри, що містять супозиторну масу, знову додають по 10 мл води очищеної, підігрітою до 37°C, поміщають в термостат і операцію повторюють. Процес вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв повторюють 3-4 рази.

Література:

1. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003.
2. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

Лабораторна робота №3

Визначення ступеня вивільнення діючої речовини з мазі методом
«Дифузії в гель»

За допомогою нормативної документації і довідкової літератури описати методику, апаратурне оформлення, математичну модель та рівняння «Методу

дифузії в гель (для пероральних ліків, супозиторіїв, мазей з водорозчинних препаратів)».

Оцінка вивільнення лікарських речовин з мазей і супозиторіїв, як правило, спрямована на визначення здатності основи вивільняти лікарські речовини.

Метод дифузії в агар є фармакопейним біологічним методом визначення активності антибіотиків, що базується на здатності молекул антибіотиків дифундувати в агарових середовищах і утворювати зони, в яких не розвиваються тест-мікроорганізми, чутливі до випробуваному антибіотику.

Принцип методу - логарифмічна залежність ступеня пригнічення росту тест-мікроорганізму від концентрації антибіотика. При цьому лінійна залежність спостерігається лише в певних межах концентрацій антибіотика.

Апаратурне оформлення:

При роботі з чашками Петрі необхідно дотримуватися кількох правил:

- встановлюють чашки на строго горизонтальну поверхню;
- чашки повинні бути одного розміру;
- в кожену чашку наливають однакову кількість розтопленого агарового середовища і рівномірно розподіляють по чашці (горизонтальна поверхня, однаковий обсяг середовища і її глибина в чашках зменшують варіацію зон в різних чашках);
- лунки або циліндрики (стерильні) встановлюються на поверхню охололого агару, строго вертикально, на рівній відстані від центру і краю чашки, від центру приблизно 2,8 см для чашок діаметром 100 мм, зони повинні бути круглі для рівномірної дифузії антибіотика по всьому діаметру;
- в лунки або циліндри поміщаються однакові обсяги випробовуваних розчинів;
- розчини стандартного зразка і випробуваного антибіотика вносяться з найменшим проміжком часу;

- для зменшення впливу коливань у часі між закапуванням розчинів, що використовуються в досліді, рекомендується витримувати чашки при кімнатній температурі протягом 1-2 год.

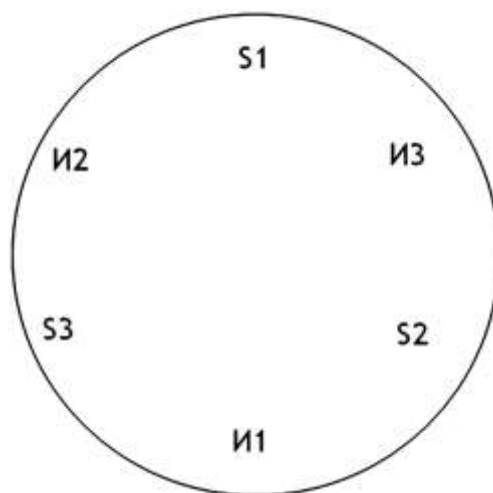


Рис. 3. Схема внесення розчинів антибіотика при проведенні випробування трьохдозним варіантом методу дифузії в агар на чашках Петрі

S1, S2, S3 - розчини стандартного зразка від S1 (мінімальна концентрація) до S3 (максимальна концентрація) в співвідношенні 1:2.

I1, I2, I3 - розчини випробуваного антибіотика від I1 (мінімальна концентрація) до I3 (максимальна концентрація) у співвідношенні 1:2.

Методика дослідження:

Процедура проведення випробування досить трудомістка, залежить від багатьох чинників, зокрема, від складу поживних середовищ, тест-мікроорганізмів, кваліфікації стандартних зразків, хімічної природи досліджуваного антибіотика і від навичок мікробіологів, що виконують аналіз.

Для дифузії на стандартному розчиннику (натрію хлориду 8,9 г; калію хлориду - 0,3 г; кальцію хлориду - 0,33 г; дистильованої води до 1000 мл) готують 2% агаровий гель або 4-10% желатиновий гель. Приготований розчин в кількості 15-20 мл розливають в чашки Петрі.

У сформованому гелі через 24 год металевим циліндром з діаметром приблизно 8 мм вирізують диски; в лунки що утворилися вносять випробовувані зразки лікарських форм.

Ступінь вивільнення препарату з лікарської форми фіксується по радіусу пофарбованої зони, яка утворюється при взаємодії речовини зі спеціально підібраним індикатором. Індикатор вводиться або в процесі приготування гелю, або наноситься розбризкуванням на поверхню чашки через певний час контакту гелю з лікарською формою.

Можна також вирізати певну зону гелю і після розчинення провести кількісне визначення. У разі препаратів здатних до флуоресценції, зону їх вивільнення визначають при перегляді в УФ-світлі. Можливо також використання авторадіограм і мікробіологічних тестів.

Література:

1. Безуглая Е. П. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозитория // Фармаком. 1999. № 1.
2. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003.
3. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

Лабораторна робота №4

Проведення тесту «Розчинення» для таблетованої лікарської форми.

Для проведення тесту можливе використання приладу з лопаттю-мішалкою, кошиком або, в спеціальних випадках, із проточною кюветою, якщо немає потреби в іншому обладнанні зазначеному в окремій ФС. У кожному конкретному випадку застосування тесту «Розчинення» має бути зазначене таке:

- прилад, що використовується; у тих випадках, коли застосовується прилад із проточною кюветою, має бути зазначений також тип проточної кювети
- склад, об'єм і температура середовища розчинення;
- швидкість обертання або швидкість протікання середовища розчинення;
- час, метод і об'єм випробовуваного розчину, що відбирається, або умови для безперервного контролю;
- метод аналізу;
- кількість або кількості діючих речовин, які мають розчинитися протягом зазначеного часу.

Як середовище розчинення можуть використовуватися вода, 0.1М розчин кислоти хлористоводневої, фосфатні буферні розчини з рН від 6.8 до 7.6 та інші водні розчинники. Неводні розчинники у середовищах розчинення використовують у виняткових випадках, і їх застосування вимагає додаткового обґрунтування.

Звичайними середовищами розчинення є вода або 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Для кишково-розчинних твердих дозованих форм і форм із заданим ступенем вивільнення умови проведення тесту "Розчинення" зазначають в окремій ФС. Перед проведенням випробування із середовища для розчинення видаляють розчинені гази, наприклад, фільтруванням під вакуумом або обробкою ультразвуком.

Звичайний об'єм середовища розчинення - 900-1000 мл, температура середовища розчинення – $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$.

Під час використання приладу з лопаттю або з кошиком швидкість обертання становить звичайно 50 об/хв. для лопаті і 100 об/хв. - для кошика. Звичайно у прилади для проведення тесту «Розчинення» поміщають одну

одиницю випробовуваного препарату, однак можливе вміщення і кількох одиниць.

Опис методики проведення тесту «Розчинення»

Для використання приладів з лопаттю і кошиком:

Поміщають зазначений об'єм середовища розчинення у ємність, збирають прилад, нагрівають середовище розчинення до $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ і видаляють термометр. Поміщають одну одиницю випробовуваного препарату в прилад. Для приладу з лопаттю: перед початком обертання лопаті поміщають препарат на дно посудини; тверді дозовані форми, що при цьому можуть спливати, поміщають на дно посудини горизонтально за допомогою підходячого пристрою, наприклад, дроту або скляної спіралі.

Для приладу з кошиком: препарат поміщають у сухий кошик, який опускають у відповідне положення перед початком обертання. Слід ужити заходів для недопущення наявності бульбашок повітря на поверхні препарату. Обертання лопаті або кошика із зазначеною швидкістю ($\pm 4\%$) починають негайно.

Для використання проточного приладу, для кювет (рис. 3.1 – 3.2):

Щоб захистити вхід до камери, призначений для рідини, на дно конуса поміщають одну кульку діаметром (5 ± 0.5) мм, а далі - скляні кульки необхідного розміру, краще діаметром (1 ± 0.1) мм. За допомогою спеціального тримача поміщають одну одиницю випробовуваного препарату до кювети на/або всередині одержаного шару скляних кульок. Збирають фільтруючу голівку.

Нагрівають середовище розчинення до температури $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$. Використовуючи насос, пропускають із зазначеною швидкістю ($+5\%$) середовище розчинення крізь дно кювети для одержання відповідного неперервного потоку через відкритий або закритий ланцюг.

Для кювети, зображеної на рисунку 3.3. поміщають одну одиницю випробовуваного препарату в камеру А. Кювету закривають підготовленим фільтруючим пристроєм. На початку випробування в камері А видаляють

повітря через маленький отвір, з'єднаний із фільтруючим пристроєм. Нагрівають середовище розчинення до відповідної температури, беручи до уваги температуру плавлення препарату. Використовуючи насос, пропускають із зазначеною швидкістю (+5 %) нагріте середовище розчинення крізь дно кювети, одержуючи неперервний потік через відкритий або закритий ланцюг. Камера В заповнюється середовищем розчинення, коли середовище розчинення почне переливатися через край, повітря почне виходити через капіляр.

Препарат розподіляється у середовищі розчинення відповідно до своїх фізико-хімічних властивостей.

Дисковий метод. Цей метод придатний для визначення фактичної швидкості розчинення. Метод був багаторазово модифікований, причому запропоновані зміни стосувалися частоти обертання, виду рукояті для кріплення зразка і регулювання руху розчинника. В даному методі таблетка кріпиться парафіном до акрилової рукояті (диску), і з розчинником контактує тільки одна поверхня таблетки. Рукоять з пробою обертається в посудині, що містить 200 мл розчинника, при температурі 37 °С. Число обертів – 300 або 400 в хвилину.

Метод з використанням лабораторної склянки. У цьому методі використовується 250 мл розчинника, підігрітого до температури 37 °С. Перемішування забезпечується пропелерною мішалкою, розташованою по центру. Число обертів – 60 об/хв.

Прилад із лопаттю. Прилад (рис. 1) включає:

- циліндричну посудину з боросилікатного скла або іншого прозорого матеріалу з напівсферичним дном і номінальним об'ємом 1000 мл; кришку, яка уповільнює випаровування; у кришці має бути центральний отвір для осі мішалки й інші отвори для термометра та пристроїв, які використовують для вибирання рідини;

- мішалку, що складається з вертикального вала, на кінець якого прикріплена лопать у формі частини круга, відрізаного двома паралельними

хордами; лопать має проходити крізь діаметр вала таким чином, щоб нижня частина лопаті знаходилася врівень з нижньою частиною вала; вал має розташовуватися так, щоб його вісь була на відстані не більше 2 мм від осі посудини, а нижня частина лопаті була на висоті (25 ± 2) мм від внутрішньої поверхні дна посудини; верхня частина вала має приєднуватися до мотора, оснащеного регулятором швидкості; мішалка має обертатися плавно, без помітних коливань;

- водяну баню, що підтримує постійну температуру середовища розчинення (37.0 ± 0.5) °С.

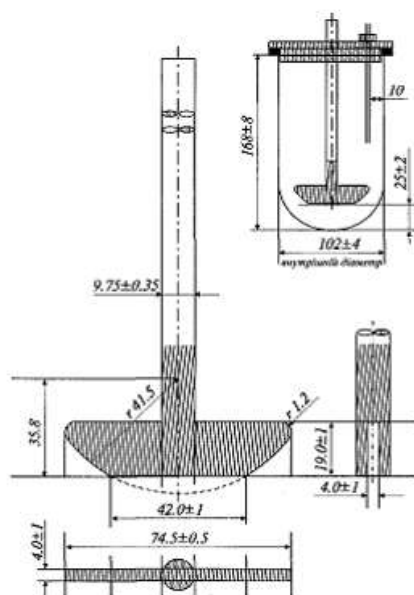


Рисунок 1 – Прилад з лопаттю.

Прилад з кошиком (рис.2) включає:

- посудину, ідентичну описаній вище посудині для приладу з лопаттю;
- мішалку, що складається з вертикального вала, до нижньої частини якого прикріплений циліндричний кошик, що складається з двох частин: верхня частина з отвором діаметром 2 мм має бути привареною до вала і спорядженою трьома пружними затискачами або іншим схожим пристосуванням, що дозволяє видаляти нижню частину кошика для введення випробовуваного препарату і міцно утримувати нижню частину концентрично з віссю посудини під час обертання; нижня частина кошика являє собою

зварену у вигляді циліндра оболонку з вузьким обідком листового металу зверху і знизу; якщо немає інших зазначень в окремій статті, сітка складається з дроту діаметром 0,254 мм і квадратними отворами зі стороною 0,381 мм; кошик із золотим покриттям завтовшки 2,5 мкм можна використовувати для проведення випробувань у розведеному кислотному середовищі; дно кошика має бути на висоті (25 ± 2) мм від внутрішньої поверхні дна посудини; верхня частина вала має приєднуватися до мотора, спорядженого регулятором швидкості; мішалка має обертатися плавно, без помітних коливань;

- водяну баню, що підтримує постійну температуру середовища розчинення $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$.

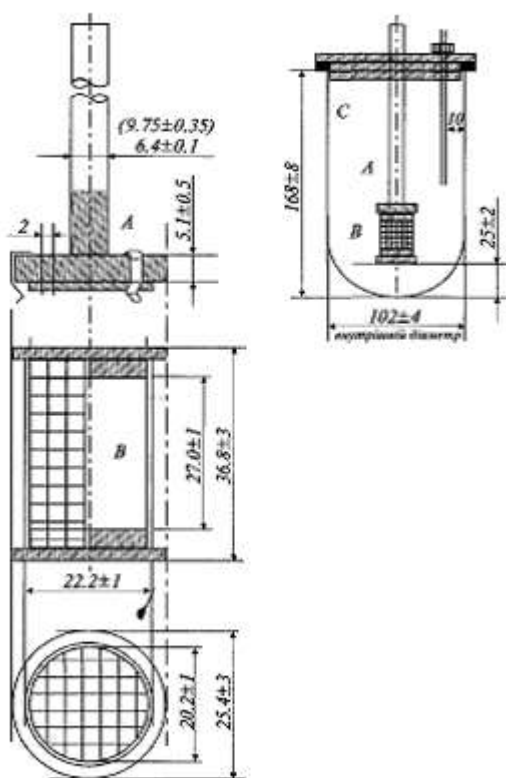


Рис.2 – Прилад з кошиком.

Проточний прилад (рис. 3) включає:

- резервуар для середовища розчинення;
- насос, який прокачує середовище розчинення вгору через проточну кювету;

- проточну кювету (рис. 3) з прозорого матеріалу, установлену вертикально, із фільтруючою системою, що запобігає втраті часток, які не розчинилися. Проточна кювета, показана на рисунку 4, спеціально призначена для ліпофільних твердих дозованих форм, таких як супозиторії та м'які капсули. Вона складається з трьох прозорих частин, які вставляються одна в одну. Нижня частина (1) зроблена з двох сполучених камер, приєднаних до пристрою переповнення. Середовище розчинення проходить камерою А і піднімається вгору. Рух потоку в камері В спрямований вниз, потім до маленької капілярної трубки, що веде вгору до фільтруючого пристрою. Середня частина (2) кювети має порожнину, призначену для збирання ліпофільних допоміжних речовин, які спливають у середовищі розчинення. Металева решітка служить грубим фільтром. У верхній частині (3) є місце, куди поміщається фільтр із паперу, скловолкна або целюлози;

- водяну баню, що підтримує постійну температуру середовища розчинення $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$.

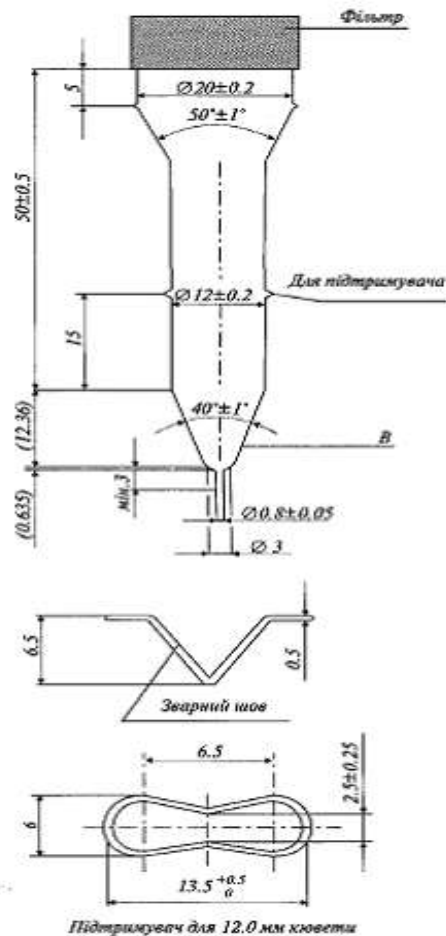
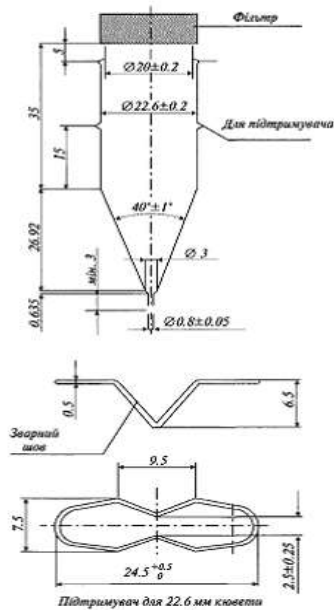
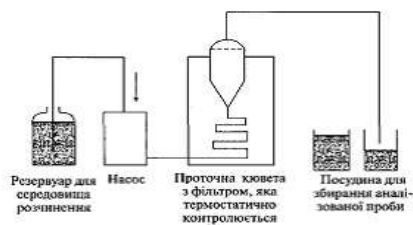


Рис. 3– Проточний прилад і проточна кювета.

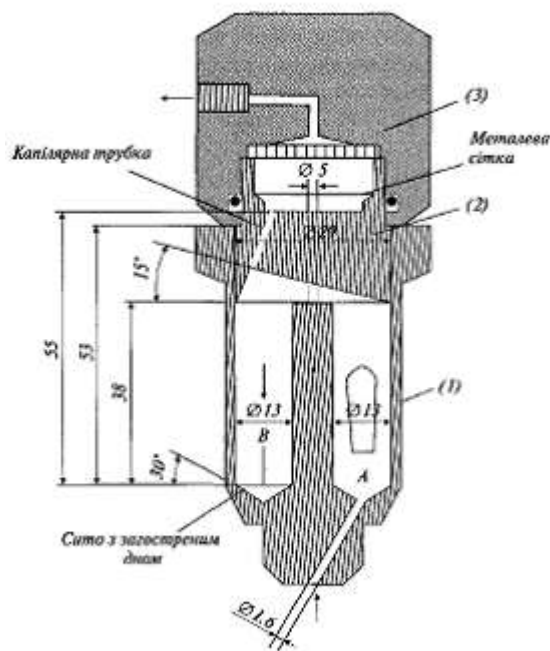


Рис. 4 – Проточна кювета

Відбір проб та оцінка результатів

У разі використання приладу з лопаттю або кошиком за означений час або із зазначеними інтервалами, або безперервно здійснюють відбір зазначеного об'єму чи об'ємів з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошика або лопаті на відстані не ближче 10 мм від стінки посудини. У разі використання приладу із проточною кюветою відбір проб завжди проводять біля вихідного отвору кювети, незалежно від того, відкритий ланцюг чи закритий.

Слід компенсувати відібраний об'єм рідини додаванням такого самого об'єму середовища розчинення або відповідними змінами у розрахунках, виключаючи ті випадки, коли використовуються неперервні виміри при проведенні випробувань із лопаттю або кошиком (відібрана рідина при цьому

повертається назад до посудини), або коли відбирається лише одна порція рідини.

Відібрану рідину фільтрують, використовуючи інертний фільтр із відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції діючої речовини з розчину і не містить таких речовин, які екстрагуються середовищем розчинення і могли б впливати на результати зазначеного аналітичного методу.

Кількість діючої речовини, що розчинилася протягом зазначеного часу, виражається у відсотках від вмісту.

Якщо ж регламентується ступінь розчинення за два або більше проміжків часу, відбір проб має здійснюватися без припинення роботи приладу за суворо обумовлений час з точністю ($\pm 2\%$). Проводять паралельно дослідження розчинення для шести одиниць випробовуваного препарату. Якщо немає інших вимог в окремій ФС, то для кожної одиниці випробовуваного препарату за 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від її вмісту, зазначеного в розділі «Склад». Якщо одна з одиниць випробовуваного препарату не відповідає цій вимозі, проводять дослідження розчинення ще шести одиниць випробовуваного препарату. Усі додаткові шість одиниць випробовуваного препарату мають відповідати вищезазначеній вимозі.

У разі використання в тесті «Розчинення» сукупності одиниць, яка вважається однією одиницею випробовуваного препарату, проводять паралельно дослідження розчинення для шести таких одиниць. Одержані результати перераховують на одну одиницю дозованого лікарського засобу. У разі застосування тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм із кількома діючими речовинами можлива регламентація ступеня розчинення лише однієї з діючих речовин, ця регламентація відповідає вищезазначеним вимогам, і за умови, що решта діючих речовин має більш високий ступінь розчинення.

Математичні рівняння

Під час розчинення відбуваються два процеси: вивільнення молекул з кристалічних ґраток та їх дифузія в розчинник.

Швидкість розчинення представлена часом, необхідним на вивільнення молекули з кристалічної ґратки, і часом, необхідним на дифузію. Її можна обчислити за наступним рівнянням:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{K \cdot D}{D + K + h} \cdot Q \cdot (C_s - C),$$

де dm/dt – кількість речовини, що переходить в розчин за одиницю часу;

K – константа швидкості;

Q – поверхня розчиненої речовини;

C_s – насичена концентрація даної речовини;

C – концентрація даної речовини в певний час;

D – коефіцієнт дифузії;

h – товщина дифузійного шару.

Під час розчинення поверхневий і дифузійний процеси не знаходяться в рівновазі. Рівняння розчинення дозволяє виводити і визначати параметри, від яких залежить швидкість розчинення. До таких параметрів належать температура, розчинність, поверхня, в'язкість.

Вплив температури при визначенні швидкості розчинення проявляється в тому, що всі випробування проводяться при однаковій температурі (37 °С).

Під розчинністю розуміється концентрація розчиненої речовини в насичених розчинах при певній температурі. Розчинність лікарських речовин наводиться в фармакопеях.

Використана література

1. Державна Фармакопея України (перше видання) / Державне підприємство “Науковоекспертний фармакопейний центр”. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная

- технологія лікарств. Т 2 – Харків: МТК-Книга, НФаУ, 2002. – 716 с.
3. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Нові технології виробництва антибіотиків та лікарських препаратів» освітньо-професійної програми другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» усіх форм навчання / Укладач: Головей О.П. – Кам'янське: ДДТУ, 2017. – 47 с.
 4. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

Лабораторна робота №5

Проведення тесту «Розпадання» для таблетованої лікарської форми.

Розпадання – це здатність таблеток і капсул перетворюватися в частинки лікарських і допоміжних речовин при зіткненні з водою (травними соками).

Розробка методів розпадання почалася в 20 – 30-х роках ХХ століття. У Фармакопеї США зміни в методиці були зроблені в XVI виданні (1960 р.), а в Фармакопеї СРСР в IX виданні (1961 р.). В даний час тест «Розпадання» належить до стандартних способів оцінки якості твердих лікарських препаратів і включений в усі сучасні фармакопеї світу, в тому числі і Державну фармакопею України (ДФУ) (ст. 2.9.1 і 2.9.2).

При розробці методів розпадання враховувалися такі параметри, як характер і кількість середовища, поверхневий натяг і в'язкість, температура, спосіб змішування. В даному випадку можлива кореляція результатів дослідів *in vitro* і *in vivo*, що проводяться при температурі 37 °С з використанням штучної травної рідини з різним рН і різними зразками, що імітують перистальтичні рухи травного тракту. Прилади й методи оцінки розпадання відповідно до того, змінюється чи ні взаєморозташування зразків і середовища, можна розділити на динамічні і статичні. Загальним для цих

методів є спостереження за розпаданням таблетки або капсули в випробуваному середовищі з одночасним перемішуванням. Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються таблетки або капсули в межах встановленого часу, коли вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах.

Обладнання.

У ДФУ наведений опис такого пристрою (рис. 2.1). Робоча частина зазначеного приладу складається з жорсткого кошику з сітчастим дном, що підтримує шість циліндричних скляних трубок (1). Кожна трубка забезпечена циліндричним диском (рис. 2.1, в) з прозорої пластмаси. Скляні трубки утримуються вертикально зверху і знизу двома накладними прозорими пластмасовими пластинами 2 і 4.

До нижньої поверхні нижньої пластини прикріплена сітка 5 з нержавіючого сталевого дроту. Пластини утримуються жорстко вертикальними металевими стрижнями по колу.

Ще один металевий стрижень 3 прикріплений до центру верхньої пластини, що дозволяє прикріпити кошик до механічного пристрою, який може піднімати і опускати її плавно з постійною частотою в межах 28 - 32 циклів/хв на відстань від 50 до 60 мм.

Кошик поміщають в рідину, зазначену у відповідній аналітичній нормативній документації (АНД), в схожій ємності (в склянці місткістю 1 л). Обсяг рідини повинен бути таким, що коли кошик знаходиться в крайньому верхньому положенні, сітка повинна бути, як мінімум, на 15 мм нижче поверхні рідини; коли ж кошик знаходиться в самому нижньому положенні, сітка повинна бути на 25 мм вище дна посудини, а верхні відкриті кінці скляних трубок – над поверхнею рідини. Температуру рідини від 36 до 38°C підтримують за допомогою відповідного пристрою. Конструкція кошика може змінюватися за умови дотримання зазначених вище вимог для скляних трубок і дротяної сітки.

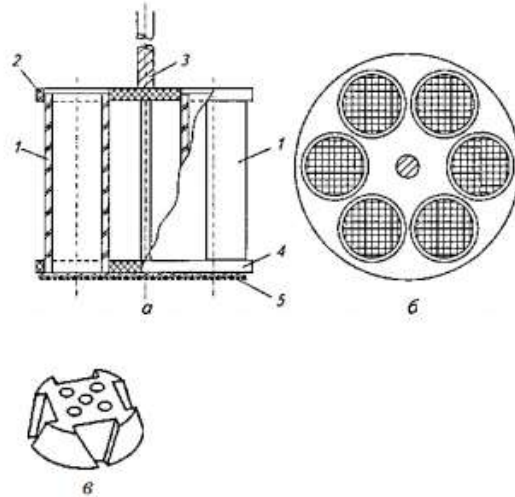


Рис. 2.1 – Пристрій приладу для визначення розпадання таблеток і капсул (за ДФУ): а – вид збоку; б – вид зверху; в – пластмасовий диск.

Методика проведення тесту «Розпадання»

У кожному з шести трубок поміщають одну таблетку або капсулу і, якщо вказано, диск; опускають кошик в посудину з рідиною, зазначеною в загальних статтях і АНД. Включають прилад, після закінчення зазначеного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток. Препарат витримує випробування, якщо розпалися всі таблетки або капсули.

Випробування на розпадання витримано, коли на сітці:

- а) немає залишку;
- б) є залишок, що складається з м'якої маси, яка не має відчутно твердого ядра, що не змочується;
- в) є тільки фрагменти покриття (таблетки) або тільки фрагменти оболонки на сітці, або, якщо були використані диски, фрагменти оболонки, які прилипли до нижньої поверхні диска (капсули).

Певними недоліками даного приладу можна назвати наявність вкладишів в трубках, які істотно прискорюють розпад таблеток і капсул, а також інтенсивний рух кошика, яке не відповідає перистальтичним рухам

ШКТ (рух кошику має бути більш повільним, а амплітуда переміщень – коротшою).

Разом з тим прилад зручний у використанні, дозволяє враховувати фізико-хімічні процеси, що відбуваються в організмі, і дає відтворювані результати. Тому на даний момент він широко застосовується в науководослідних роботах і для контролю якості ліків у фармацевтичній промисловості.

Використана література

1. Державна Фармакопея України (перше видання) / Державне підприємство “Науковоекспертний фармакопейний центр”. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Нові технології виробництва антибіотиків та лікарських препаратів» освітньо-професійної програми другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» усіх форм навчання / Укладач: Головей О.П. – Кам'янське: ДДТУ, 2017. – 47 с.
3. Каталог обладнання Pharma Test (Електронний ресурс:https://www.lvs.by/upload/iblock/a0e/Pribory_dlya_ispytaniy_tverdykh_i_myagkikh_lekarstvennykh_form.pdf)
4. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богущкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

Лабораторна робота №6

Проведення тесту «Прискорене старіння» для таблетованої лікарської форми.

На підставі правила Вант-Гоффа була розроблена «Тимчасова інструкція з проведення робіт для визначення строків придатності лікарських засобів на основі методу прискореного старіння при підвищеній температурі».

Вона визначає єдиний порядок експериментального зберігання лікарських засобів при підвищеній температурі і з метою встановлення строків їх придатності. Інструкція розповсюджується тільки на індивідуальні лікарські речовини і їх лікарські форми. Вона не може використовуватися для встановлення строків придатності рослинної сировини, поліпептидів, білкових, ендокринних і інших лікарських засобів біологічного походження з невстановленою хімічною структурою або тих, що не мають визначеного складу. Роботу з встановлення строків придатності у відповідності з інструкцією встановлюють організації-розробники або підприємства – виробники.

Відповідно до вимог цієї інструкції випробувані лікарські засоби в заводській упаковці піддають дії температури, вищої за середню температуру їх зберігання. При цьому скорочується проміжок часу, протягом якого відбуваються фізичні і хімічні процеси, що призводять до руйнування лікарських речовин в звичайних умовах зберігання до допустимих меж (10%). При вдалому підборі температурного інтервалу змінюються практично ті ж контрольовані показники якості лікарських речовин, що і в умовах звичайного зберігання, але в значно меншому інтервалі часу. Це штучне моделювання дає можливість в більш короткі проміжки часу встановити терміни зберігання лікарських засобів при 20-25°C.

Крім того, метод дозволяє вирішувати і іншу задачу - знайти температуру зберігання, що забезпечує заданий термін придатності (для

лікарських засобів, які мають обмежений термін придатності при кімнатній температурі).

Як правило, граничні температури експериментального зберігання складають 60 °С для індивідуальних лікарських речовин, таблеток, капсул, присипок (при високій термічній стійкості цих ЛЗ вона може бути і вище), 60 °С - для ін'єкційних розчинів, 40 °С - для мазей, лініментів, шприц-тюбиків, 30 °С - для супозиторіїв і аерозолів.

При проведенні випробувань вплив світла на випробувані зразки повинен бути невільовано.

Термін придатності С при температурі зберігання $T_{зб.}$ пов'язаний з експериментальним терміном придатності C_e при температурі експериментального зберігання T_e залежністю:

$$C = K \times C_e \quad (1)$$

де К - коефіцієнт відповідності, рівний

$$K = \frac{A(T_e - T_{зб.})}{10} \quad (2)$$

Виходячи з правила Вант-Гоффа температурний коефіцієнт швидкості хімічної реакції при збільшенні температури на 10°С дорівнює 2. Звідси легко розрахувати величину К при різних значеннях різниці $T_e - T_{зб.}$ (табл. 1).

Таблиця 1 - Коефіцієнт зміни відповідності строку придатності при температурі зберігання і експериментального строку придатності при температурі експериментального зберігання.

$T_e - T_{зб.}, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
К	2	4	8	16	32	64	128

Умови та порядок проведення експериментів по встановленню термінів придатності полягають в наступному. Експерименти виконуються в термостатах (рис.1) при більш високій температурі в інтервалі 50-100 °С, яка повинна забезпечувати отримання результатів по встановленню термінів придатності в найкоротші проміжки часу. Однак при цій температурі не повинні відбуватися незворотні зміни агрегатного стану лікарського засобу або руйнування упаковки.



Рис. 1 - Термостат ТС-1/80 СПУ

Визначення терміну придатності повинно проводитися не менше ніж на трьох серіях ЛЗ. При цьому температура експериментального зберігання повинна перевищувати середню температуру зберігання не менше ніж на 10 °С.

Оцінка якості піддослідних зразків повинна проводитися за показниками нормативної документації. Показники якості визначають через проміжки часу, еквівалентні шести місяцям зберігання при звичайних умовах (для даного ЛЗ). Періодичність контролю при $A = 2$ (табл. 2).

Таблиця 2 – Періодичність контролю в залежності від різниці температури експериментального зберігання і температури зберігання.

$T_e - T_{зб}, ^\circ C$	10	20	30	40	50	60	70
Періодичність контролю, діб.	92	46	23	11	6	2,9	1,4

Кількість ЛЗ, призначених для експериментального зберігання при кожній з обраних температур, має бути достатнім для виконання шести паралельних випробувань. Початком експериментального зберігання вважається момент поміщення ЛЗ в термостат, а закінченням - або завершення експерименту, або той його період, коли ЛЗ перестає відповідати вимогам нормативної документації (напр. фармакопейна стаття).

Граничні терміни експериментального зберігання при різних температурах відповідають трьох- або п'ятирічного терміну звичайного зберігання при результатах експериментального зберігання, представлених в табл. 3.

Таблиця 3 - Граничні терміни експериментального зберігання при різних температурах, відповідні трьох- або п'ятирічного терміну звичайного зберігання

$T_e - T_{зб}, ^\circ C$	10	20	30	40	50	60	70
Строк зберігання 3 роки	548	274	137	68	34	17	8,6
Строк зберігання 5 років	913	456	228	114	57	29	14,3

Для обчислення терміну придатності експериментальний термін зберігання множать на коефіцієнт відповідності. З розрахованих значень (при різних $T_e - T_{зб}$) обчислюють середньоарифметичне. При їх розбіжності більш

ніж на 180 діб термін придатності, знайдений при більш високій температурі, відкидають. Якщо терміни придатності, встановлені на різних серіях ЛЗ, відрізняються не більше ніж на 60 діб, усереднення результатів проводять звичайним шляхом або за термін придатності приймають мінімальне з отриманих значень.

Користуючись результатами експерименту, можна розрахувати також температуру зберігання, яка дозволяє забезпечувати заданий термін придатності. Для цього використовують формулу:

$$T_{зб} = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_{20^0}}{c} \text{ або } T_{зб} = T_c + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_e}{c} \quad (3)$$

За максимальну теоретично допустиму температуру зберігання (T_{\max}) приймається температура, при якій термін придатності ЛЗ дорівнює 3 роки. Розраховують її, виходячи з терміну придатності при 20 °С за формулою:

$$T_{\max} = 20 + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{20^0}}{3 \cdot 365}, \quad (4)$$

де C_{20^0} - термін придатності при 20°С, діб.; 3×365 - трирічний термін придатності, діб.

Результати розрахунку T_{\max} при $A = 2$ відповідають даним, наведеним в табл.4.

Таблиця 4- Результати розрахунку теоретично допустимої температури зберігання

C_{20^0} ,діб.	180	270	365	548	730	1095	1460	1865	2190	2920	4380
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------

$T_{max}, ^\circ C$	-6	0	4	10	14	20	24	27	30	34	4
---------------------	----	---	---	----	----	----	----	----	----	----	---

Список використаної літератури:

1. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003.
2. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

Лабораторна робота №7

Визначення строків придатності лікарського препарату з використанням тесту «Прискорене старіння» для таблетованої лікарської форми.

При цьому методі лікарські форми попередньо поміщають в дві термошафи. Температура в термошкафах відрізняється один від одного на 10 °С. Можна використовувати тип термошафи, наведений у попередньому завданні.

Час перебування лікарської форми в термошафі встановлюється індивідуально в залежності від фізико-хімічних властивостей лікарської форми з розрахунку, щоб при мінімальній температурі випробування втрата діючої речовини становила 10%.

Математична модель. Наприклад, визначався термін придатності 5% розчину аскорбінової кислоти у флаконах під обкатку. Одна серія розчину піддавалася термічному випробуванню при 70 °С, друга - 60 °С. Для кількісного аналізу відбиралися зразки через кожні 24 години.

Результати визначення аскорбінової кислоти представлені на рисунку 1.

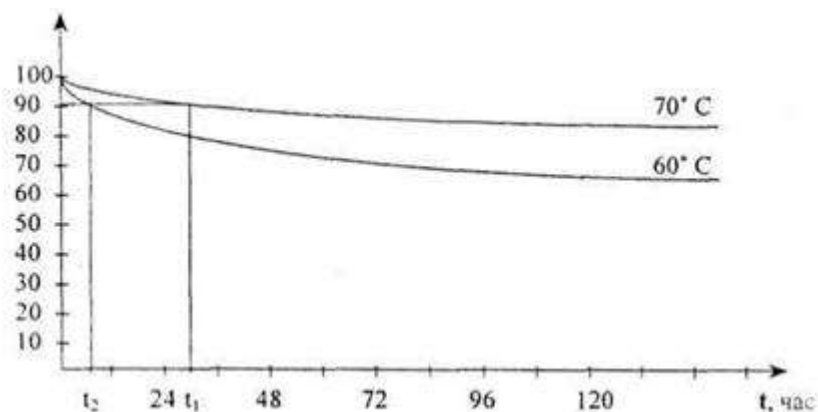


Рисунок 1 - Зміна вмісту аскорбінової кислоти в процесі випробування при підвищених температурах

Температурне відношення можна визначити графічно, завдаючи на осі ординат концентрацію аскорбінової кислоти, а на осі абсцис - час випробування. З довільного пункту осі ординат проводять пряму лінію паралельно осі абсцис, так, щоб вона перетинала дві криві. З точок перетину кривих ліній спускають перпендикуляр на вісь абсцис. Потім визначають довжину відрізків до точок перетину, які виражаються через час (t_1 і t_2), за який настане однакове розкладання препарату при температурах, що відрізняються на $10\text{ }^\circ\text{C}$.

Температурний коефіцієнт Q_{10} можна знайти за формулою:

$$Q_{10} = \frac{t_1}{t_2}$$

Помноживши на температурний коефіцієнт Q_{10} , який встановлюють експериментально при розрахунку часу розкладання лікарського препарату при підвищеній температурі, визначають час, за який розкладеться така ж кількість препарату при температурі менше на $10\text{ }^\circ\text{C}$.

Список використаної літератури:

1. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003.

2. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.

Лабораторна робота №8

Визначення терміну придатності лікарського засобу за допомогою рівняння Арреніуса.

Визначення терміну придатності лікарського засобу за допомогою рівняння Арреніуса здійснюють, виконуючи такі операції:

1. Визначення константи швидкості розкладання ЛЗ і порядку реакції, які встановлюють експериментально за трьома-чотирма значеннями температури (зазвичай в інтервалі від 40 до 70 °С).

Для цього із суміші ЛР (з відомою початковою концентрацією) та продуктів його розкладання через певні проміжки часу відбирають проби. У кожній з них встановлюють концентрацію випробуваного лікарського засобу і підставляють це значення в рівняння для констант швидкостей реакцій різних порядків. На підставі зроблених обчислень встановлюють, в якому з рівнянь отримана величина буде мати постійне значення. Сталість значень констант швидкості вказує на придатність того чи іншого рівняння і відповідно на порядок реакції. Потім проводять обчислення середнього значення констант швидкостей при всіх температурах дослідів.

2. Побудова графіка залежності в арреніусових координатах - (1/T).

Використовуючи отримані значення різних температурах, будують графік залежності між логарифмом константи швидкості реакції (K) і зворотним значенням абсолютної температури (1/T). Прямолінійна залежність графіка дозволяє шляхом екстраполяції визначити значення для 20 °С (або інший заданої температури) з подальшим обчисленням значення константи швидкості K.

Константу швидкості реакції розкладання лікарського засобу можна розрахувати не тільки за графіком, але і за виведеною з рівняння Арреніуса формулою:

$$\lg \frac{K_{T_2}}{K_{T_1}} = \frac{E}{2,303 \cdot R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right), \quad (1)$$

де K_{T_1} і K_{T_2} - константи швидкості реакції при температурах T_1 і T_2 .

Визначивши константу швидкості реакції при більш високій температурі T_2 , можна розрахувати константу швидкості для кімнатної (або інший заданої) температури T_k . При розрахунках виходять із припущення, що енергія активації E для даної реакції не залежить від температури (або змінюється незначно).

3. Розрахунок енергії активації E процесу розкладання досліджуваної лікарської речовини і обчислення емпіричної константи A рівняння Арреніуса.

За двома константами швидкості реакції K_1 і K_2 (за умови, що $K_1 > K_2$), відповідно до встановлених при двох різних температурах T_1 і T_2 ($T_1 > T_2$), обчислюють енергію активації E :

$$E = \frac{\lg(K_1 / K_2) \cdot 2,303R}{1/T_2 - 1/T_1} \quad (2)$$

4. Обчислення часу розкладання лікарської речовини (при заданій температурі) за відповідним кінетичним рівнянням і отриманої величини K .

По знайденому значенню « t » розраховують час протягом якого відбувається розкладання лікарської речовини при 20 °C (або інший заданої температури).

Якщо процес являє собою хімічну реакцію першого порядку, то розрахунок ведуть за рівнянням:

$$t = \frac{2,303}{K} \lg \frac{C_0}{C_t}$$

де C_0 – початкова концентрація речовини

Якщо процес являє собою хімічну реакцію другого порядку і реагуючі речовини взяті у еквівалентних кількостях, то розрахунок ведуть за рівнянням:

$$t = \frac{c_t}{Kc_0(c_0 - c_t)}, \quad (3)$$

де C_0 - концентрація реагуючої речовини;

C_t - концентрація речовини, що прореагувала до моменту часу t

Список використаної літератури:

1. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003.
2. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. — Харьков: ИздГво НФаУ: Золотые станицы, 2003. — 96 с.