

СОДЕРЖАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

№	Содержание	Кол-во часов	Срок выполнения
1.	Лабораторная работа №1. Иммунизация лекарственных веществ на линейных полимерах. Полимеры – ПАК, ПМАК, ПЭИ, желатин, ПВС, NaKMЦ, ЛВ – рихлокаин, ЦТАБ, ЦПБ, кверцетин АК-29 (по указанию преподавателя).		
	1.1 Вискозиметрическое исследование вдорастворимых композиций полимеров и ЛВ.	2	1
	1.2 Спектротурбидиметрическое исследование вдорастворимых композиций полимеров и ЛВ.	2	2
	1.3 Потенциометрическое исследование вдорастворимых композиций полимеров и ЛВ.	2	3
2.	Лабораторная работа № 2. Исследование кинетики высвобождения ЛВ из полимерного комплекса.	2	4
3.	Лабораторная работа № 3. Получение и исследование полимерных пленок ЛВ. (Полимер-основа и ЛВ по указанию преподавателя).		
	3.1. Получение пленки, содержащей ЛВ.		
	3.2. Исследование физико-химических свойств и кинетики высвобождения лекарства.	2	5
		2	6
4.	Лабораторная работа №4. Композиционная иммобилизация лекарственных веществ на полимерных химических гелях. Полимеры – ПАКГ, ПМАКГ, ПЭИГ. ЛВ – рихлокаин, ЦТАБ, ЦПБ, кверцетин АК-29 (по указанию преподавателя).		
	4.1. Композиционная иммобилизация лекарственных веществ полимерных химических гелях. Получение гелей без и с ЛВ.	1	7
	4.2. Исследование гелей методом равновесного набухания.	1	7
	4.3. Исследование гелей методом потенциометрического титрования.	2	8
	4.4. Исследование кинетики высвобождения лекарства из гелей.	2	9
5.	Лабораторная работа №5. Адсорбционная иммобилизация лекарственных веществ на полимерных химических гелях. Полимеры – ПАКГ, ПМАКГ, ПЭИГ. ЛВ – рихлокаин, ЦТАБ, ЦПБ, кверцетин АК-29 (по указанию преподавателя).		
	5.1. Исследование сорбции ЛВ на полимерных гелях спектрофотометрическим методом.	2	11
	5.2. Исследование кинетики десорбции ЛВ из полимерных гелей спектрофотометрическим методом.	2	12
6.	Лабораторная работа №6. Композиционная иммобилизация лекарственных веществ на полимерных физических гелях. Полимеры – желатин, ПВС, NaKMЦ. ЛВ – рихлокаин, ЦТАБ, ЦПБ, кверцетин АК-29 (по указанию преподавателя).		
	4.1. Композиционная иммобилизация лекарственных веществ полимерных физических гелях. Получение гелей без и с ЛВ.	2	13

	4.2. Исследование физико-химических свойств и кинетики высвобождения лекарства из гелей.	2	14
7.	Лабораторная работа №7. Иммобилизация лекарственных веществ на бентонитовой глине. Полимер-основы бентонитовая глина. ЛВ – рихлокаин, алхидин (по указанию преподавателя). 7.1. Получение глинистых гелей с ЛВ. 7.2. Исследование физико-химических свойств и кинетики высвобождения лекарства из глинистых гелей.	1 1	15 15
	Итого:	30	15
		часов	недель

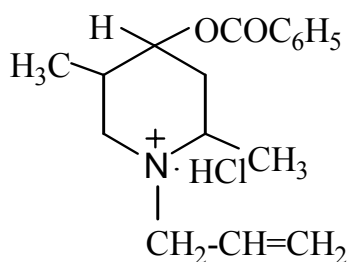
Лабораторная работа № 1. Иммобилизация лекарственных веществ на линейных полимерах.

Цель. Исследование закономерностей связывания лекарственных веществ с линейными полимерами.

Реактивы. Полимеры-носители: приготовленные заранее (за 1 день до опыта) 0,01 М растворы полиакриловой кислоты (ПАК), полиметакриловой кислоты (ПМАК), полиэтиленimina (ПЭИ), поливинилового спирта (ПВС), желатина.

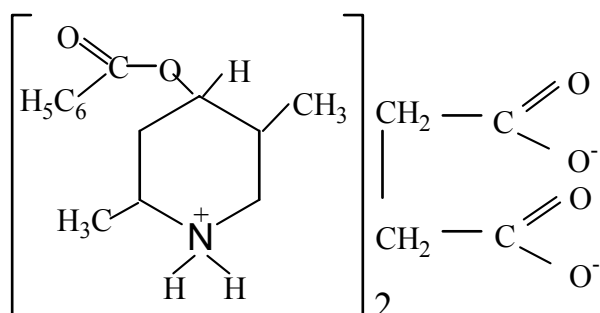
Лекарственные вещества: 0,01 М растворы рихлокаина, АК-29, сульфопроизводные кверцетина (КВС), цитилпиридиний хлорида (ЦПХ).

Рихлокаин - бензойного эфира α -изомера 1-аллил-2,5-диметилпиперидола-4 гидрохлорид ($C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$), лекарственный препарат, синтезированный сотрудниками кафедры органической химии и химии природных соединений под руководством члена-корреспондента НАН РК А.Ш.Шарифкановым. Рихлокаин – лекарственное вещество широкого спектра действия с противовоспалительным, бактерицидным, анестезирующим свойствами. Основным является анестезирующее действие: оказывает местноанестезирующий эффект при всех видах анестезии, а также обладает мдленным седативным свойством. По результатам токсикологических исследований, LD_{50} перорально введенного рихлокаина для белых мышей составляет – 180 мг/кг, для крыс – 120 мг/кг, для кроликов – 35 мг/кг, а при внутримышечном введение, соответственно 30, 50 и 35 мг/кг. По этим данным рихлокаин, согласно ГОСТ 121.007-76 отнесен к четвертому классу опасности, т.е. малоопасное для жизни человека лекарственное вещество.



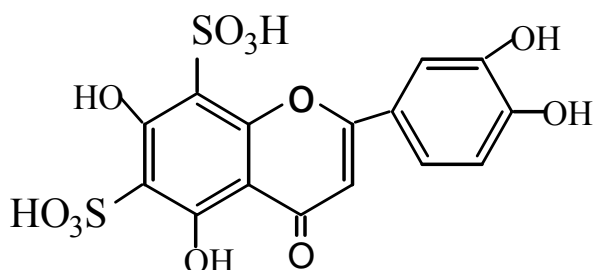
Рихлокаин

АК-29 - бензойного эфира 2,5-диметилпиперидола-4 сукцинат синтезирован профессором кафедры органической химии и химии природных соединений КазНУ им. аль-Фараби Ахмедовой Ш.С. АК-29 оказывает большее анестезирующее действие благодаря высокой проницаемости в организме. Наряду с этим, за счет кватернизирующего иона – сукцинат иона с сложным органическим строением, АК-29 отличается от рихлокаина по гидрофобности, полярности и кислотности. Например, определенные потенциометрическим титрованием константы диссоциации рихлокаина и АК-29, соответственно, равны 6,1 и 7,4. Как видно из полученных данных кислотность рихлокаина выше.



АК-29

Для расширения спектра действия и повышения терапевтической эффективности доцентом кафедры органической химии и химии природных соединений Жусуповой Г.Е. получены и охарактеризованы сульфопроизводные кверцетина. Сульфопроизводные кверцетина (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавона) получают сульфированием кверцетина, обладающего сосудорасширяющим и Р витаминным свойствами.



Выполнение работы

Вискозиметрия. По указанию преподавателя студенты выбирают из вышеперечисленных растворов полимер и лекарственное вещество. Перед началом опыта необходимо отфильтровать растворы через фильтр Шотта. Вискозиметрическое титрование проводят с помощью вискозиметра Уббелоде (время истечения растворителя ~100 секунд). Температуру опыта 25⁰С поддерживают постоянной с помощью термостата с точностью ±0,1⁰С . 5-6 мл растворителя (в данном случае вода) наливают в вискозиметр, после этого термостатируют 10 минут и с помощью секундомера измеряют время истечения растворителя через капилляр не менее трех раз. Затем выливают воду и сушат вискозиметр в сушильном шкафу.

В высушенный вискозиметр наливают 5 мл раствора полимера и измеряют его время истечения. Затем добавляют к раствору полимера по 0,1-0,2 мл раствора лекарственного вещества, каждый раз, измеряя время истечения не менее трех раз. Титрование проводят до установления постоянного значения времени истечения.

Приведенная вязкость системы рассчитывается по следующей формуле:

$$\eta_{\text{прив.}} = (\tau/\tau_0 - 1)/C$$

где τ - время истечения раствора, с;

τ_0 – время истечения растворителя, с;

C – концентрация полимера в системе, г/дл.

Полученные результаты вносятся в таблицу 2.1:

Таблица 2.1

$V_{\text{полимера,}} \\ \text{мл}$							
$n = \frac{[\text{лекарств}]}{[\text{полимер}]}$							
$\tau, \text{ с}$							
$\tau_{\text{средняя, с}}$							
$C_{\text{полимера,}} \\ \text{г/дл}$							
$\eta_{\text{прив.,}} \text{ дл/г}$							

Опыт повторяют при температуре 37⁰С и в физиологическом растворе. По полученным данным строят график зависимости $\eta_{\text{прив.}} = f(n)$.

Спектротурбидиметрия. Спектротурбидиметрическое исследование проводят с помощью спектрофотометра СФ-26. Опыт разумнее проводить с выбранной ранее (для вискозиметрии) системой полимер-лекарство. Приготавливают смеси полимера и лекарства в следующих мольных соотношениях $n = [\text{лекарство}]/[\text{полимер}]$. Составы смесей с общим объемом 15 мл приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

n	0	0,1	0,3	0,5	0,7	1,0	2,0
V _{полиме ра} , МЛ	5	5	5	5	5	5	5
V _{лекарс тва} , МЛ	0	0,5	1,0	2,5	3,5	5	10
Вода, мл	10	9,5	9,0	7,5	6,5	5	0

Затем измеряют оптическую плотность приготовленных смесей в длинноволновой области спектрофотометра (500-800 нм). Полученные результаты записывают в таблицу 2.3

Таблица 2.3

n							
A							

Опыт повторяют в физиологическом растворе. По полученным результатам строят график зависимости $A = f(n)$.

Потенциометрия. Исследование проводят с ранее выбранной системой полимер-лекарство. Потенциометрическое титрование проводят при температуре 25⁰С, с точностью рН ±0,05 в термостатируемой посуде с помощью иономера ЭВ-74 со стеклянным и хлорсеребряным электродами. Из растворов полимера и лекарства готовят смеси в приведенных ранее (спектротурбидиметрия) мольных соотношениях $n = [\text{лекарство}]/[\text{полимер}]$. Перед опытом необходимо проверить прибор буферными растворами с рН 1,68 и 9,18. Титрование проводят 0,01 М раствором NaOH при постоянном перемешивании магнитной мешалкой, добавляя по 0,1-0,2 мл.

Необходимо отметить, что каждую смесь готовят непосредственно перед опытом. Для этого сперва разбавляют водой раствор лекарственного вещества, затем при постоянном перемешивании постепенно добавляют раствор полимера.

Строят кривые потенциометрического титрования $pH=f(V_{\text{титрант}})$. По результатам титрования рассчитывают степень электростатического связывания (θ).

$$\theta C_0 = q_{\text{NaOH}} / V + [H^+] - [H^+]_{\text{ПК}}$$

здесь q_{NaOH} – количество щелочи, введенного при титровании, г-экв;

V – объем реакционной смеси, л;

$[H^+]$ – концентрация ионов водорода в смеси, моль/л;

$[H^+]_{\text{ПК}}$ – концентрация ионов водорода, полученные за счет функциональных групп поликислоты, не вступивших в реакцию ионного обмена, моль/л

C_0 – концентрация полимера в реакционном объеме, М

Эта формула применяется для систем поликислоты и противоположно заряженных лекарственных веществ. Если в качестве носителя используется основание, то титрование проводят раствором HCl, расчеты ведут по следующей формуле:

$$\theta C_0 = q_{\text{HCl}} / V + [H^+] - [H^+]_{\text{ПО}}$$

здесь q_{HCl} – количество 0,01 М HCl, введенного при титровании, г-экв;

V – объем реакционной смеси, л;

$[H^+]$ – концентрация ионов водорода в смеси, моль/л;

$[H^+]_{\text{ПО}}$ – концентрация ионов водорода, полученные за счет функциональных групп полиоснования, не вступивших в реакцию ионного обмена, моль/л

C_0 – концентрация полимера в реакционном объеме, М

Строят кривые зависимости $\theta=f(n)$.

Потенциометрическое титрование повторяют при разной ионной силе $\mu=0,001; 0,01; 0,1$ и при температуре 37°C .

Задания:

1. Предложите механизм взаимодействия лекарственного вещества с полимером на основании полученных результатов.
2. Напишите реакцию взаимодействия лекарственного вещества с полимером.

3. Объясните количественное и качественное влияние на взаимодействие полимера с лекарственным веществом таких факторов как концентрация, ионная сила, температура.
4. На основе исследованной системы сделайте вывод о возможности получения водорастворимой лекарственной формы.

Лабораторная работа №2. Исследование пролонгирующих свойств водорастворимых лекарственных форм

Цель. Оценка пролонгационной способности линейных полимеров действия лекарственных веществ.

Реактивы. Полимеры-носители: ПАК, ПМАК, ПЭИ, ПВС, желатин, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ).

Лекарственные вещества: рихлокаин, АК-29, КВС, ЦПХ.

Выполнение работы

Построение калибровочных кривых. Количественное содержание лекарственного вещества в растворе определяют методом УФ-спектроскопии. Для этого снимают УФ-спектры 10^{-5} ÷ 10^{-4} М растворов лекарственных веществ на спектрофотометре СФ-26 (Россия) в кварцевых кюветах толщиной 1 см. По УФ-спектрам определяют характеристичные длины волн для хромофорных групп каждого лекарственного вещества. По результатам исследований, такими характеристичными длинами волн являются для рихлокаина – карбонильная и аллильная группы при длинах волн 234 и 274 нм, соответственно, для АК-29 – 232, 274 нм, характеристичные полосы поглощения пиридинового кольца и карбонильной группы, для ЦПХ – 259 нм, для КВС – 265 нм.

Студенты готовят $0,5 \cdot 10^{-5}$ ÷ 10^{-4} М растворы выбранных по указанию преподавателя лекарственных веществ, определяют оптические плотности при соответствующих длинах волн. По полученным данным строят калибровочные графики $A=f(C)$, которые используют при количественном анализе.

Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из полимерного производного. По указанию преподавателя студенты готовят 0,01 М растворы трех полимеров и лекарственного вещества. Высвобождение лекарственного вещества определяют методом равновесного диализа. Исследование ведут с помощью установки, состоящей из двух цилиндров, внутреннего и внешнего. Дно внутреннего цилиндра открытое. Дно этого цилиндра закрывают мембраной (пленка) ацетилцеллюлозы марки УАМ 50. Мембрану предварительно отмачивают в растворе NaCl с концентрацией 10^{-5} г/мл в течение одного дня, затем перед применением промывают дистиллированной водой. Во внутренний цилиндр наливают смесь полимера и лекарственного вещества в соотношении 1:1 с общим объемом 50 мл. Затем внутренний цилиндр укрепляют с помощью штатива внутри внешнего цилиндра на уровне 4-5 см до дна цилиндра. Во внешний цилиндр наливают 1 л дистиллированной воды, который непрерывно перемешивают с помощью магнитной мешалки. Параллельно проводят еще

контрольный опыт: во внутренний стакан вместо раствора полимера наливают дистиллированную воду. Из внешнего сосуда отбирают пробы по 10 мл через 10, 20, 30, 60 минут, 1, 2, 3 суток после начала опыта, определяют оптическую плотность при длине волны, характеристичной для лекарственного вещества, затем обратно приливают во внешний раствор отобранную пробу. По калибровочному графику определяют концентрацию лекарственного вещества, соответствующую оптической плотности, затем переводят количество высвободившегося лекарственного вещества в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 2.4.

Таблица 2.4

Время									
A									
C, M									
W, %									

По полученным результатам строят кривую зависимости $W=f(\text{время})$. Опыт повторяют при температуре 37°C и в физиологическом растворе.

Задания:

1. Сравнивая с контрольным опытом сделайте вывод о пролонгирующей способности полимера-носителя.
2. Расположите полимеры-носители в ряд по степени пролонгирующей способности.
3. Объясните влияние температуры и физиологического раствора на кинетику высвобождения лекарственного вещества.
4. Сделайте вывод о пригодности исследованных систем для приготовления пролонгированных лекарственных форм.

Лабораторная работа № 3. Получение полимерных пленок лекарственного вещества и изучение их свойств.

Цель. Освоение методов получения пленочных форм лекарственных веществ и изучение кинетики высвобождения лекарственного вещества из пленок.

Реактивы: полимеры-носители: ПВС, желатин, NaКМЦ.

Лекарственные вещества: рихлокаин, АК-29, КВС, ЦПХ.

Выполнение работы

Получение пленочной формы лекарственного вещества. Пленочные формы лекарственного вещества получают методом полива. Для этого по указанию преподавателя выбирают полимер и лекарственное вещество, готовят водный раствор смеси с общей массой 50 г.

Состав смеси следующий, массовые доли, (%):

Полимер	5-6
Лекарство	0,1-0,5
Дистиллированная вода	остальное

Количество полимера и лекарственного вещества уточняются преподавателем. После расчета состава смеси, к точной навеске полимера

добавляют точную навеску лекарственного вещества, затем нагревают при постоянном перемешивании при температуре 353 К до образования однородной массы. Затем раствор выливают в плоскую стеклянную посуду (чашки Петри) и сушат при комнатной температуре или в вакуумной печи при 353 К до постоянной массы.

Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из пленок. Кинетику высвобождения лекарственного вещества из пленок исследуют с помощью метода УФ-спектроскопии.

Взвешивают точную навеску 0,5 г пленки и опускают в 50 мл дистиллированной воды. Отбирают пробы по 10 мл через 10, 20, 30, 60 минут, 1, 2, 3 суток после начала опыта, определяют оптическую плотность при длине волны, характеристичной для лекарственного вещества, затем обратно приливают в раствор отобранную пробу. Из калибровочного графика, по оптической плотности, находят концентрацию лекарственного вещества (лабораторная работа № 2), полученное количество лекарственного вещества переводят в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 2.5.

По полученным результатам строят кривую зависимости $W=f(\text{время})$. Опыт повторяют при температуре 37⁰С и в физиологическом растворе.

Таблица 2.5

Время									
A									
С, М									
W, %									

Задания:

1. Сделайте вывод о пролонгирующей способности исследованного полимера-носителя.
2. Объясните влияние температуры и физиологического раствора на кинетику высвобождения лекарственного вещества.
3. Сделайте вывод о пригодности пленочной формы для приготовления пролонгированных лекарственных форм.

Лабораторная работа №4. Имобилизация лекарственных веществ на гелях поликарбонновых кислот до полимеризации

Цель. Освоение метода внедрения в состав геля лекарственного вещества до полимеризации.

Реактивы. Свежеперегнанные акриловая или метакриловая кислоты
 Лекарственные вещества: рихлокаин, АК-29, КВС

Выполнение работы

Синтез гелей поликарбонновых кислот. По указанию преподавателя отмеривают 10 мл акриловой или метакриловой кислоты. В качестве инициатора взвешивают динитрил азо-бис-изомасляной кислоты (ДАК), в количестве равном 0,5% от массы мономера. В качестве сшивающего агента используют метилен-бис-акриламид (МБАА). Количество сшивающего

агента должно быть в пределах 0,1-0,5 мол.% (по указанию преподавателя). После добавления точной навески МБАА прибавляют рассчитанное количество дистиллированной воды, готовят 10% водный раствор, наливают раствор в ампулу. Полимеризационную смесь продувают аргоном или азотом. Затем сплавляют горлышко ампулы. Полимеризацию проводят в термостате при температуре 343 К в течение 1 часа.

Образованный гель отмывают от непрореагировавших мономеров в дистиллированной воде. Об окончании отмывки судят по качественной реакции с бромной водой. Очищенный гель сушат до постоянной массы в вакуумном шкафу при температуре 343 К. Высушенный гель измельчают, просеивают через сито, отбирают фракцию с размером до 0,1 мм для дальнейших исследований.

Синтез гелей поликарбоновых кислот с рихлокаином. Опыт проводят параллельно с синтезом гелей поликарбоновых кислот. Способ синтеза одинаковый с предыдущим. Разница только в том, что добавляет 1,5% лекарственного вещества от состава полимеризационной смеси (по указанию преподавателя). Полученный гель промывают в 1,5% растворе рихлокаина от низкомолекулярных примесей. Степень промывки полимерной сетки проверяют с помощью качественной реакции с бромной водой, продолжают мыть гель до достижения соответствующего объема раствора NaOH, затраченного на титрование и характера кривых потенциометрического титрования 0,01М раствором NaOH.

Исследование гелей методом равновесного набухания. Определение степени набухания проводят с помощью специальной установки: пластмассовой посуды (стакан), с закрепленной плотной металлической сеткой. Точную навеску 0,1 г чистого геля и геля с лекарственным веществом помещают в заранее взвешанную посуду, затем опускают в стакан с 50 мл воды. Через 10, 20, 30, 60 минут, 2, 3, 4, 6 часов, 1, 2, 3 суток от начала опыта вытаскивают посуду из воды, дают вытечь воде и взвешивают. Степень набухания определяют по соотношению массы набухшего геля к массе сухого геля:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0},$$

(3.1)

где m_0 - масса сухого образца, г;
 m – масса набухшего образца, г;
 α - степень набухания.

По результатам исследования строят кривые зависимости $\alpha = f(\tau)$.

Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из полимерного геля. Высвобождение лекарственного вещества из полимерного геля проводят с помощью метода УФ-спектроскопии. Опыт проводят параллельно с определением степени равновесного набухания. Для

этого при взвешивании геля из внешнего стакана отбирают пробу 5 мл, определяют оптическую плотность при определенной длине волны лекарственного вещества, затем пробу выливают обратно во внешний стакан. По оптической плотности из калибровочного графика определяют (лабораторная работа № 2) концентрацию лекарственного вещества, определенную концентрацию переводят в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 3.3.

По полученным данным строят кривые зависимости $W=f(\text{время})$. Опыт также проводят в физиологическом растворе и при температуре 37°C .

Таблица 3.3

Время									
A									
C, M									
W, %									

Задания:

- 1) Проведите сравнительный анализ кинетики набухания чистого геля и геля с лекарственным веществом. Объясните влияние лекарственного вещества на набухаемость геля.
- 2) Дайте объяснение количественному и качественному характеру кинетики высвобождения лекарственного вещества из геля.
- 3) Объясните влияние температуры и физиологического раствора на кинетику и количество высвобождения лекарственного вещества.
- 4) Основываясь на полученные результаты, сделайте предположения о природе взаимодействия лекарственного вещества с полимером в гелевой фазе.
- 5) Сделайте вывод о пригодности исследованного геля для приготовления пролонгированной лекарственной формы.

Лабораторная работа № 5. Имобилизация лекарственных веществ на гелях поликарбоновых кислот сорбционным способом.

Цель. Освоение сорбционного метода иммобилизации лекарственных веществ на химических гелях.

Реактивы. Синтезированные в работе № 4 гели ПАК или ПМАК.

Лекарственные вещества: рихлокаин, АК-29, КВС.

Выполнение работы

Исследование методом равновесного набухания. Опыты проводят параллельно в дистиллированной воде и растворах лекарственного вещества с концентрацией 10^{-4} , $5 \cdot 10^{-4}$, 10^{-3} М (по указанию преподавателя). Кинетику равновесного набухания геля определяют методом, указанным в лабораторной работе № 4.

По результатам исследования строят кривые зависимости $\alpha = f(\tau)$.

Количественное определение сорбции лекарственного вещества на гелях. Кинетику сорбции лекарственного вещества на полимерных гелях проводят параллельно с определением кинетики равновесного набухания

методом УФ-спектроскопии. Для этого при взвешивании гелей из внешнего стакана с раствором лекарственного вещества отбирают пробу 5 мл, определяют оптическую плотность лекарственного вещества при определенной для лекарственного вещества длине волны, затем выливают пробу обратно в стакан. По оптической плотности из калибровочного графика определяют (лабораторная работа № 2) концентрацию лекарственного вещества, количество сорбированного лекарственного вещества переводят в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 3.4.

Таблица 3.4

Время									
A									
C, M									
W, %									

По полученным данным строят кривые зависимости $W=f(\text{время})$.

Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из гелей, полученных сорбционным методом. После количественного определения сорбции, оставшуюся гель промывают дистиллированной водой, сушат в вакуумном шкафу до постоянной массы. Берут точную навеску 0,1 грамм высушенного геля и исследует кинетику высвобождения лекарственного вещества по методу, описанному в лабораторной работе №4.

Результаты исследования записывают в таблицу 3.5

Таблица 3.5

Время									
A									
C, M									
W, %									

По полученным данным строят кривые зависимости $W=f(\text{время})$.

Задания:

1. Проведите сравнительный анализ кинетики набухания гелей в воде и растворах лекарственных веществ. Объясните влияние лекарственного вещества на набухание гелей.
2. Объясните влияние концентрации лекарственного вещества на набухание гелей.
3. Объясните количественный и качественный характер сорбции лекарственных веществ на гелях.
4. Объясните влияние концентрации лекарственного вещества на сорбцию.
5. Основываясь на полученные результаты, сделайте предположения о природе взаимодействия лекарственного вещества с гелем.
6. Сделайте вывод о пригодности исследованного геля для приготовления пролонгированной лекарственной формы.

7. Сравните два способа иммобилизации лекарственного вещества, сделайте вывод, какой из методов выгоднее.

Лабораторная работа № 6. Иммобилизация лекарственных веществ на физических гелях

Цель. Освоение метода иммобилизации лекарственных веществ на физических гелях.

Реактивы. Полимеры: желатин, ПВС, NaКМЦ.

Лекарственные вещества: рихлокаин, алхидин.

Выполнение работы

Получение физических гелей с содержанием лекарственного вещества в своем составе. Физические гели с внедренным лекарственным веществом (по указанию преподавателя) получают следующим образом. Рассчитывают состав смеси с общей массой 10 г. В составе гелевой смеси должно быть 10 % NaКМЦ, 6 % ПВС, 1% рихлокаина, 3 % алхидина, остальной дистиллированная вода. В рассчитанное количество полимера добавляют дистиллированную воду, перемешивают и нагревают при температуре 343-353 К до образования однородной массы. Затем, в образованную массу добавляют раствор лекарственного вещества, охлаждают до комнатной температуры. Полученные гели хранят в холодильнике для использования в следующих опытах.

Исследование кинетики высвобождения лекарственных веществ из физических гелей. Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из физических гелей проводят методом УФ-спектроскопии. Для этого берут точную навеску 1 грамм геля, опускают в посуду для определения равновесного набухания, затем опускают в 50 мл дистиллированной воды. Через 10, 20, 30, 60 минут, 2, 3, 4 часа, 1, 2, 3 суток от начала опыта отбирают пробы 5 мл из внешнего стакана, определяют оптическую плотность лекарственного вещества при определенной для лекарственного вещества длине волны, затем выливают пробу обратно в стакан. По оптической плотности из калибровочного графика определяют (лабораторная работа № 2) концентрацию лекарственного вещества, количество сорбированного лекарственного вещества переводят в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 3.6.

Таблица 3.6

Время									
А									
С, М									
W, %									

По полученным данным строят кривые зависимости $W=f(\text{время})$. Опыты повторяют при температуре 37⁰С и в физиологическом растворе.

Задания:

1. Объясните количественный и качественный характер кинетики высвобождения лекарственного вещества из физических гелей. По

характеру кинетических кривых сделайте вывод о последовательности кинетики высвобождения.

2. Объясните влияние температуры и физиологического раствора на кинетику высвобождения лекарственного вещества из физических гелей.
3. Основываясь на полученные результаты, сделайте предположение о природе взаимодействия лекарственного вещества с полимером в гелевой фазе.
4. Дайте сравнительную оценку пролонгационной выгоды двум методам иммобилизации на химических и физических гелях.
5. Сделайте вывод о пригодности исследованного геля для приготовления пролонгированной лекарственной формы.

Лабораторная работа № 7. Иммобилизация лекарственных веществ на бентонитовой глине

Цель. Освоение метода иммобилизации лекарственных веществ на бентонитовой глине сорбционным методом.

Реактивы. Очищенная методом отмучивания и измельченная бентонитовая глина.

Лекарственные вещества: рихлокаин, АК-29, КВС.

Выполнение работы

Исследование методом равновесного набухания. Исследование проводят в дистиллированной воде и растворах лекарственного вещества с концентрацией 10^{-4} , $5 \cdot 10^{-4}$, 10^{-3} М (по указанию преподавателя). Степень набухания определяют в градуированных цилиндрах объемом 50 мл. В цилиндр наливают дистиллированную воду или раствор лекарственного вещества. Постепенно добавляют в цилиндр 1 г точной навески бентонитовой глины. Когда бентонитовая глина полностью осядет, отмечают его уровень по прикрепленной шкале и считают временем начала опыта. Через 10, 20, 30, минут, 2, 3,6 часов, 1,2, 3 суток отмечают уровень бентонитовой глины. Степень набухания определяют по отношению объема набухшего образца к объему сухой глины:

$$\alpha = \frac{V - V_0}{V_0}$$

(4.1)

где V_0 – объем сухового образца, мл;
 V - объем набухшего образца, мл;
 α - степень набухания.

По результатам исследования строят кривые зависимости $\alpha = f(\tau)$.

Количественное определение сорбции лекарственного вещества на бентонитовой глине. Кинетика сорбции лекарственного вещества исследуется параллельно с изучением равновесной кинетики набухания. Для этого при измерении объема глины из цилиндра отбирают пробу 5 мл, определяют оптическую плотность лекарственного вещества при

определенной для лекарственного вещества длине волны, затем выливают пробу обратно в цилиндр. Если проба мутная, то ее центрифугируют. По оптической плотности из калибровочного графика определяют (лабораторная работа № 2) концентрацию лекарственного вещества, количество сорбированного лекарственного вещества переводят в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 4.6.

Таблица 4.6

Время									
A									
C, M									
W, %									

По полученным данным строят кривые зависимости $W=f(\text{время})$.

Задания:

1. Проведите сравнительный анализ кинетики набухания бентонитовой глины в воде и растворах лекарственных веществ. Объясните влияние лекарственного вещества на набухание бентонитовой глины.
2. Объясните влияние концентрации лекарственного вещества на степень набухания бентонитовой глины.
3. Объясните количественный и качественный характер сорбции лекарственных веществ на бентонитовой глине.
4. Объясните влияние концентрации лекарственного вещества на сорбцию.
5. Основываясь на полученные результаты, сделайте предположения о природе взаимодействия лекарственного вещества с бентонитовой глиной.
6. Сделайте вывод о пригодности исследованной бентонитовой глины для приготовления пролонгированной лекарственной формы.

Лабораторная работа № 8. Имобилизация лекарственных веществ на бентонитовой глине композиционным методом

Цель. Освоение метода композиционной иммобилизации лекарственного вещества на бентонитовой глине.

Реактивы. Очищенная методом отмучивания и измельченная бентонитовая глина.

Лекарственные вещества: рихлокаин, АК-29, КВС.

Выполнение работы

Получение гелей бентонитовой глины с лекарственным веществом. Бентонитовые глины с содержанием лекарственного вещества (по указанию преподавателя) получают следующим образом. Рассчитывают состав глинистого геля с общей массой 10 г. В составе геля должно быть 25 % бентонитовой глины, 1 % рихлокаина, 3 % алхидина, остальное дистиллированная вода. К рассчитанному количеству бентонитовой глины добавляют дистиллированную воду, при перемешивании добавляют раствор

лекарственного вещества. Приготовленный гель хранят в холодильнике до использования.

Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из бентонитового геля. Исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества из физических гелей проводят методом УФ-спектроскопии. Для этого берут точную навеску 1 грамм геля, опускают в 50 мл дистиллированной воды. Через 10, 20, 30, 60 минут, 2, 3, 4 часа, 1, 2, 3 суток от начала опыта отбирают пробы 5 мл из внешнего стакана, определяют оптическую плотность лекарственного вещества при определенной для лекарственного вещества длине волны, затем выливают пробу обратно в стакан. Если проба мутная, то ее центрифугируют. По оптической плотности из калибровочного графика определяют (лабораторная работа № 2) концентрацию лекарственного вещества, количество сорбированного лекарственного вещества переводят в проценты (W). Результаты исследования записывают в таблицу 4.7.

По полученным данным строят кривые зависимости $W=f(\text{время})$. Опыты повторяют при температуре 37°C и в физиологическом растворе.

Таблица 4.7

Время									
A									
C, M									
W, %									

Задания:

1. Объясните количественный и качественный характер кинетики высвобождения лекарственного вещества из бентонитовых гелей. По характеру кинетических кривых сделайте вывод о последовательности кинетики высвобождения.
2. Объясните влияние температуры и физиологического раствора на кинетику высвобождения лекарственного вещества из гелей бентонитовой глины.
3. Основываясь на полученные результаты, сделайте предположения о природе взаимодействия лекарственного вещества с бентонитовой глиной в гелевой фазе.
4. Сделайте вывод о пригодности исследованной системы для приготовления пролонгированной лекарственной формы.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жумагалиева Ш.Н. Иммобилизация лекарственных препаратов. Алматы, «Қазақ университеті», 80 с.