

**Я. С. Бондаренко**

**ПОСІБНИК ДО ВИВЧЕННЯ КУРСУ  
«ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАКОКІНЕТИКА»**

**2014**

**Міністерство освіти і науки України  
Дніпропетровський національний університет  
ім. Олеся Гончара**

**Я. С. Бондаренко**

**ПОСІБНИК ДО ВИВЧЕННЯ КУРСУ  
«ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАКОКІНЕТИКА»**

**Дніпропетровськ  
РВВ ДНУ  
2014**

УДК 615.1  
ББК 52.8  
Б 81

Рецензенти: д-р. хім. наук, проф. В.Ф. Варгалюк  
канд. фармац. наук, доц. В.О. Астахіна

Б 81 Бондаренко, Я.С. Посібник до вивчення курсу «Фармакологія і фармакокінетика» [Текст] / Я.С. Бондаренко. – Д.: РВВ ДНУ, 2014. – 36 с.

Розглянуто основні поняття загальної фармакології та фармакокінетики, які дозволять зрозуміти напрямок та методологію пошуку нових фармакопрепаратів та навчитися аналізувати вже відомі лікарські форми. Докладно проаналізовано вплив різноманітних чинників на процес взаємодії лікарської речовини з організмом. Для закріплення теоретичного матеріалу уміщено лабораторні роботи, які допоможуть студентам набути практичних навичок у дослідженні складу та чистоти лікарської форми.

Для студентів хімічного факультету ДНУ напрямку 6.040101 – Хімія.

## Вступ

*Dosa sola facit venenum.*

*Paracelsus*

На сьогодні фармакологія – одна з найважливіших галузей досліджень, що пов'язано з необхідністю пошуку нових безпечних та ефективних терапевтичних засобів для усунення як причин, так і небажаних симптомів захворювань.

Фармакологія тісно пов'язана з фармацевтичною хімією – наукою про хімічну будову і фізико-хімічні властивості лікарських речовин, фармакогнозією – наукою про сировину рослинного і тваринного походження для отримання лікарських засобів, технологією лікарських форм. Вивчаючи різні механізми дії лікарських речовин, фармакологія ґрунтується на досягненнях фізіології, біохімії, фізики, біофізики, фізичної хімії тощо. Крім того, досліджуючи вплив лікарських речовин на організм хворої людини, фармакологія враховує дані патологічної анатомії і фізіології. Таким чином, фармакологія являє собою сполучну ланку між теоретичними і клінічними дисциплінами.

Фармакокінетика як один із розділів фармакології вивчає процеси, які відбуваються з речовиною в організмі, і насамперед хімічні та біохімічні перетворення, дає важливі дані щодо раціонального пошуку нових ефективних лікарських препаратів.

Знання з «Фармакології і фармакокінетики» дуже важливі в освіті спеціаліста-хіміка, оскільки стрімкий розвиток фармакологічних досліджень на сучасному етапі став можливий завдяки відкриттю нових ендогенних лігандів, вторинних месенжерів, пресинаптичних рецепторів, ідентифікації та виділенню окремих підтипів рецепторів, розробці методів аналізу функцій іонних каналів, успіхам генної інженерії, що відіграло провідну роль у створенні оригінальних препаратів. Паралельно зі створенням новітніх засобів чимало уваги приділяють оптимізації терапевтичної дії медикаментів, а саме врахуванню окремих ланок фармакокінетики лікарських засобів, особливостям процесів транспорту та метаболізму.

# 1. Загальна фармакологія

## 1.1. Фармакологія як наука

Фармакологія – наука про дію лікарських та інших біологічно активних речовин на організм людини і тварин.

До головних питань фармакології належать:

- ✓ зміни, які відбуваються в органах і системах організму під впливом лікарських засобів;
- ✓ залежність між хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією лікарських речовин;
- ✓ перетворення лікарських речовин в організмі;
- ✓ використання лікарських засобів для лікування і профілактики.

Головне завдання фармакології полягає у створенні нових високоефективних лікарських засобів і вивченні механізмів їх дії з подальшим впровадженням у медичну практику. Як сировину для фармацевтичних препаратів використовують продукти хімічного і напівхімічного синтезу, матеріали природного походження (рослини, тканини й органи тварин, мінерали, продукти життєдіяльності мікроорганізмів і грибів), а також матеріали, отримані із застосуванням генно-інженерних технологій.

Фармакологія взаємопов'язана з біохімією, фармакогнозією, фармацевтичною хімією, медициною та біофізикою.

Фармакологія має три основні розділи: теоретичний (загальний), експериментальний і клінічний.

Загальна фармакологія вивчає основні закономірності взаємодії організму й лікарських речовин, обґрунтовує методи дослідження нових біологічно активних сполук і раціональне застосування відомих лікарських засобів, а також створює теорії і концепції щодо механізмів їх дії та фармакологічної активності.

Експериментальна фармакологія вивчає вплив біологічно активних і лікарських речовин на організм тварин в експериментальних умовах, виконує функцію сполучної ланки між теоретичною і клінічною фармакологією. Експериментальна фармакологія досліджує дію лікарських речовин на моделях патологічних процесів або захворювань експериментальних (лабораторних) тварин.

Клінічна фармакологія вивчає вплив лікарських речовин на організм людини за умов патології.

Сукупність процесів, що зумовлюють взаємодію лікарської речовини й організму, позначають як систему «організм – лікарський засіб». Вивчення цієї системи в комплексі з факторами навколишнього середовища – основа сучасної фармакології.

Зміну функції клітин, органів або систем організму, що виникає під впливом лікарської речовини, називають *фармакологічним ефектом*. Фармакологічний ефект – наслідок взаємодії речовини з різними структурами клітин. Цю взаємодію називають первинною фармакологічною реакцією, її характер визначає насамперед ряд чинників, обумовлених лікарською речовиною: джерело отримання, фізико-хімічні властивості, хімічна структура, доза (концентрація),

спосіб застосування (лікарська форма), а також фармакокінетичні і фармакодинамічні параметри.

Водночас первинна фармакологічна реакція на будь-яку речовину може змінюватися у зв'язку з особливостями організму й навколишнього середовища.

Таким чином, визначити характер фармакологічного ефекту лікарської речовини можна тільки після комплексної оцінки взаємодії її з організмом і зовнішнім середовищем.

## **1.2. Фактори впливу лікарської речовини на систему «організм - лікарська речовина»**

*Джерело отримання.* Лікарські речовини отримують з природної сировини і продуктів синтетичного виробництва. Залежно від їх походження може зростати/зменшуватися або навіть частково змінюватися фармакологічний ефект. Часто це пов'язано з так званими баластними (індиферентними) домішками, які самі фармакологічного ефекту не мають, але можуть впливати на проявлення ефекту основної лікарської речовини.

*Фізико-хімічні властивості.* Фізико-хімічні властивості (агрегатний стан, ступінь подрібнення або леткості, молекулярна маса, розчинність у воді чи ліпідах, ступінь дисоціації та ін.) визначають характер, силу і швидкість дії лікарської речовини. Саме від цих властивостей речовини залежать не тільки специфічність фармакологічного ефекту, а й лікарська форма, шлях її уведення в організм, доза.

Важливе значення має розчинність речовини в різних середовищах. Ця властивість зумовлена, з одного боку, поляризацією молекули речовини, з другого – природою розчинника. Неполлярні сполуки добре розчиняються в неполярних або малополярних розчинниках (етери, ліпіди) і погано розчиняються у воді. Навпаки, полярні сполуки добре розчинні у воді. Якщо неполярна сполука здатна перетворюватися в організмі на полярну, наприклад шляхом утворення в молекулі НО- або СООН-груп, вона набуває властивості розчинятися у воді. Розчинність речовини поліпшується також за умов іонізації її в кислому середовищі шлунка (алкалоїди), у лужному середовищі кишків (барбітурати) або в умовах фізіологічного значення рН крові. Фармакологічна активність полярних і неполярних сполук різна. Неполлярні речовини добре розчиняються в ліпідах і тому легко проходять крізь фізіологічні бар'єри: шкіру, слизову оболонку, гемато-енцефалічний бар'єр, клітинну мембрану та ін.

Полярні сполуки погано проникають крізь фізіологічні бар'єри, можуть зовсім не проникати в кров через шкіру або слизову оболонку, а введені безпосередньо в кров – погано або взагалі не надходять до деяких тканин, наприклад мозкової. Такі речовини часто мають меншу активність і токсичність за резорбтивної дії, ніж неполярні сполуки.

Леткі речовини, що надходять у легені під час дихання, мають дуже коротку дію і, як правило, тим самим шляхом швидко виділяються з організму, майже не зазнавши змін.

*Хімічна структура.* Дія лікарських речовин на організм, як правило, значною мірою залежить від їх хімічної будови – наявності функціонально активних груп, форми й розміру молекул.

Речовини, близькі за хімічною будовою, зазвичай подібні за фармакологічними властивостями. Залежність дії лікарських речовин від хімічної структури має надзвичайно важливе значення для цілеспрямованого синтезу нових лікарських засобів. Синтез багатьох препаратів (наприклад, наркотичних анальгетиків) було здійснено наслідуванням (у тому числі ускладненням або спрощенням) хімічної будови відомих лікарських речовин рослинного походження.

Специфічна дія лікарських речовин насамперед залежить від характеру і послідовності атомів у молекулі, наявності й положення в ній функціонально активних радикалів. Заміна навіть одного атома в молекулі фармакологічно активної речовини може спричинити суттєві зміни активності. Фармакологічна активність речовин залежить не тільки від характеру й послідовності атомів, а й від їх просторового розташування в молекулі, тобто ізомерії молекул (оптичної, геометричної і конформаційної).

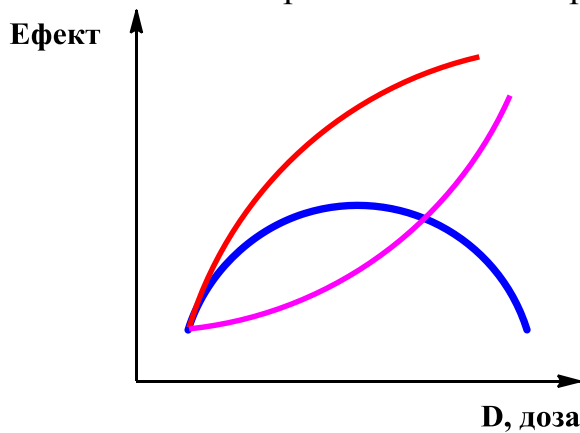
Для взаємодії фармакологічної речовини з рецепторами клітинних мембран дуже важлива є просторова відповідність функціональних груп молекул речовини функціональним групам макромолекул рецептора, тобто наявність комплементарності. Чим більша комплементарність, тим більшу спорідненість має лікарська речовина з відповідними рецепторами і тим більшою може бути її фармакологічна активність. Цей факт підтверджує різна активність стереоізомерів однієї й тієї самої речовини.

*Доза.* Кількість лікарської речовини, виражену в одиницях маси, об'єму або біологічної активності, називають дозою, а ступінь розведення її в біологічних середовищах організму чи розчинниках – концентрацією. Кількість введеної в організм лікарської речовини є одним із важливих чинників, що визначають швидкість, характер, силу і тривалість її дії. Від дози залежить концентрація речовини в крові та міжклітинному просторі, де вона може вступити в первинну фармакологічну реакцію. Ймовірність взаємодії молекул лікарської речовини з рецепторами тим більша, чим вища концентрація її навколо рецепторів. Фармакологічний ефект не завжди прямо залежить від концентрації або дози. В більшості випадків спостерігають гіпер- або параболічну (рис. 1), а найчастіше – сигмоподібну (S-подібну) залежність між дозою і фармакологічним ефектом (рис. 2).

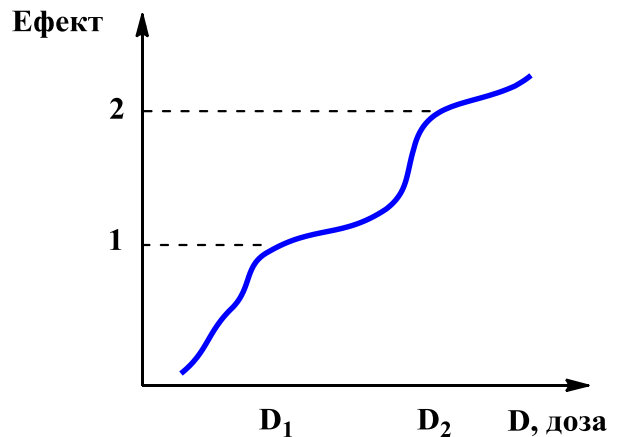
В окремих випадках, змінюючи дозу, можна викликати не тільки кількісні, а й якісні зміни фармакологічного ефекту. Інколи якісна зміна призводить до спотворення фармакологічного ефекту. Так, якщо в терапевтичних дозах кофеїн стимулює центральну нервову систему, то у високих дозах, навпаки, пригнічує.

У медичній практиці розрізняють такі види доз: разову, добову, курсову. У свою чергу, разова доза може бути мінімальна, середня й найвища. Крім того, у клінічній практиці виділяють токсичні дози: мінімальна токсична, середня смертельна – LD<sub>50</sub> (*letal*is *dosis*), що викликає за певний час загибель 50%

експериментальних тварин, абсолютно смертельна, що спричиняє за певний час загибель 99% експериментальних тварин.



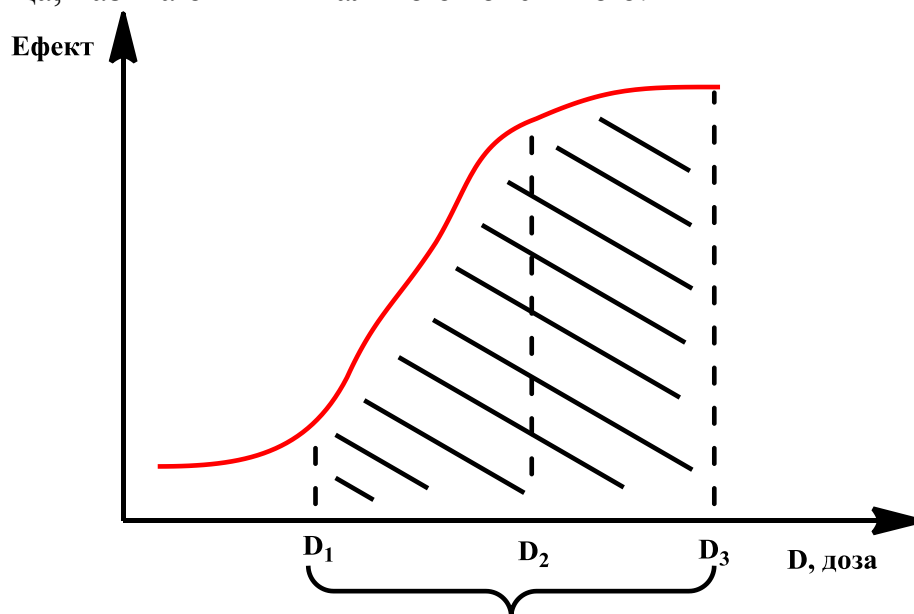
**Рис. 1. Криві залежності фармакологічного ефекту від дози**



**Рис. 2. S-подібна залежність фармакологічного ефекту від дози:**  
 $D_1$  та  $D_2$  – дози, що викликають різні за типом ефекти (1 та 2 відповідно)

Разова доза – це кількість лікарської речовини, розрахована на один прийом. З разових складається добова доза. Інколи вказують дозу на курс лікування – курсову дозу.

Найменшу кількість речовини, що викликає певний (початковий) лікувальний ефект, позначають як мінімальну. Найчастіше у практичній медицині використовують середню терапевтичну дозу, у якій речовини виявляють оптимальну фармакотерапевтичну дію (рис. 3). Дозу, яка починає спричиняти токсичні явища, називають мінімальною токсичною.



Діапазон доз для певного фармефекту

**Рис. 3. Терапевтичний діапазон доз:**

$D_1$  – мінімальна терапевтична доза;  $D_2$  – середня (оптимальна) терапевтична доза;  $D_3$  – найвища терапевтична (мінімальна токсична) доза

Діапазон між мінімальною терапевтичною і мінімальною токсичною дозами називають широтою терапевтичної дії (терапевтичним діапазоном) лікарської



речовини. Чим вона більша, тим більшу терапевтичну цінність має лікарський засіб, оскільки полегшується підбір оптимальної дози для конкретного хворого і зменшується ризик розвитку токсичних явищ.

Дозу виражають у грамах, міліграмах або мікрограмах. Для точнішого дозування кількість речовини розраховують на 1 кг маси тіла (1 мг/кг, 1 мкг/кг). В окремих випадках надають перевагу дозуванню речовини виходячи з площі поверхні тіла (на 1 м<sup>2</sup>) або з розрахунку на рік життя. Для речовин, що вводять інгаляційно (наприклад, газоподібні або леткі засоби для наркозу), головне значення має концентрація їх у суміші, яку вдихають (позначають у відсотках об'ємної частки). Деякі лікарські засоби (антибіотики, гормони тощо) прийнято дозувати в одиницях дії (ОД).

*Лікарська форма.* Серед чинників, що впливають на дію лікарських речовин, певне значення має лікарська форма, яку виготовляють за допомогою різних допоміжних речовин. Слід враховувати, що ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу й організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами, змінюючи їх активність, порушувати процеси транспортування (абсорбції, всмоктування) і розподілу діючих речовин в організмі та їх виведення (елімінацію). Наприклад, для виготовлення очних мазей як основу найчастіше використовують суміш вазеліну з ланоліном у співвідношенні 9:1. Вазелін забезпечує дію лікарських речовин на поверхні тканин, ланолін сприяє їх абсорбції. Якщо використовувати тільки вазелін, лікарські речовини будуть діяти поверхнево, не проникаючи у внутрішнє середовище ока. Чистий ланолін, поглинаючи вологу, може спричинити сухість слизової оболонки ока.

Таким чином, лікарську форму слід розглядати як складний комплекс взаємопов'язаних компонентів, що впливають на ефективність лікарського засобу.

### **1.3. Фактори впливу організму на систему «організм – лікарська речовина»**

Характер дії лікарських речовин багато в чому залежить від індивідуальних особливостей організму. Інтегральну реакцію організму на лікарську речовину обумовлюють різні фактори: видові особливості, спадковість, рівень розвитку, функціональний стан тощо. Серед фізіологічних чинників традиційно виділяють стать, вік і масу тіла. Певного значення, крім функціональних особливостей, надають різним патологічним станам організму.

*Видові відмінності:*

- ✓ біохімічні (ферментативні);
- ✓ рівень розвитку нервової системи.

*Маса тіла.* Доза лікарської речовини (в межах терапевтичної дії) прямо залежить від маси тіла пацієнта (міліграм на 1 кг маси тіла).

*Стать.* Відмінності реакції на лікарські речовини у представників різної статі невеликі. Однак за деяких умов (вагітність) чутливість до деяких лікарських речовин жіночого організму може змінюватися. Жіночий організм більш чутливий до нікотину, стрихніну, снодійних засобів, ніж чоловічий, але стійкіший до морфіну, кокаїну, солей свинцю.

*Спадковість:*

✓ відмінність індивідуальних реакцій на лікарські засоби пов'язана з посиленням/послабленням активності ферментів, що, у свою чергу, призводить до підвищення/зниження концентрації лікарської речовини у крові;

✓ спадкові захворювання (фенілкетонурія).

*Стан організму:*

✓ ефект лікарського засобу спостерігається тільки в умовах захворювання (ненаркотичні анальгетики (ацетилсаліцилова кислота, парацетамол) мають жарознижувальний ефект тільки в умовах гарячки);

✓ захворювання печінки та нирок призводять до подовження терапевтичної і часто токсичної дії лікарських препаратів.

*Ступінь розвитку організму:*

✓ діти (мала маса тіла, формування систем організму, недостатність функціонування ферментативних систем);

✓ літні люди (менша маса тіла порівняно з людьми середнього віку, патологічні порушення систем організму, недостатність функціонування ферментативних систем).

*Реакція організму на повторне введення лікарських речовин.* Повторне введення лікарських речовин може викликати зниження або підвищення реакції організму на них. Знижену реакцію організму на лікарські засоби називають звиканням, що проявляється толерантністю або тахіфілаксією. Підвищена реакція організму проявляється алергією, сенсibiliзацією та ідіосинкразією. За повторного введення лікарських засобів можуть розвиватись особливі стани – лікарська залежність і кумуляція.

*Звикання* – це зниження чутливості до препарату після його повторного введення, що потребує збільшення дози для того, щоб викликати ефект тієї самої інтенсивності.

*Толерантність* – це часткова або повна втрата терапевтичного (лікувального) ефекту внаслідок тривалого застосування лікарського засобу без явищ лікарської залежності, тобто розвитку пристрасті. Подолати звикання можна як збільшенням (у допустимих межах) дози, так і заміною препарату або припиненням на деякий час його приймання. Одна з найпоширеніших причин звикання – індукція лікарським препаратом мікросомних ферментів печінки і прискорення його власного метаболізму.

Швидке зниження ефективності засобу після повторного введення, що розвивається від кількох хвилин до однієї доби, має назву *тахіфілаксії*. Прикладом тахіфілаксії може бути зниження гіпертензивної дії ефедрину: після першого введення препарату відбувається чітке підвищення артеріального тиску, після повторних 2–3 ін'єкцій з інтервалом 20–30 хв судинозвужувальний ефект значно зменшується.

*Залежність (пристрасть)* – це сильне, інколи непереборне прагнення до систематичного вживання деяких лікарських засобів та інших речовин, що викликають ейфорію, для підвищення настрою, поліпшення самопочуття, а також усунення неприємних переживань та відчуттів, що мають місце після скасування цих засобів. Розрізняють психічну і фізичну залежність від лікарських речовин.

Механізм розвитку залежності такий. Внаслідок систематичного введення речовина бере участь у біохімічних процесах організму. У результаті цього метаболізм і функціонування тканин змінюються. Організм поступово адаптується до такого стану, формується новий, відмінний від звичайного, метаболічний гомеостаз. У разі припинення надходження речовини рівновага біохімічних процесів порушується, що призводить до тяжкого стану – *абстиненції*, який можна ліквідувати тільки відновленням введення речовини.

Найчутливіші до зміни внутрішніх умов організму є клітини головного мозку. Саме тому залежність викликають речовини, що впливають на центральну нервову систему: наркотичні анальгетики, препарати психотропної дії, снодійні, нікотин, алкоголь тощо. Зміна функцій головного мозку призводить до послідовного розвитку стану ейфорійного сну й абстиненції. З посиленням залежності скорочується ейфорійна фаза, майже зникає фаза сну, фаза абстиненції змінюється і поглиблюється.

*Кумуляція* – ефект подовження дії лікарської речовини, що може бути викликаний накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна кумуляція) або сумациєю її ефектів (функціональна кумуляція).

Матеріальна кумуляція має місце після повторного введення лікарських речовин, що повільно виводяться з організму.

Функціональна кумуляція властива головним чином для сильнодіючих психотропних речовин. Самі ці речовини виводяться з організму досить швидко, але викликані ними функціональні зміни не зникають до повторного прийому. На цьому фоні наступна доза посилює ефект.

*Сенсибілізація* є однією з причин якісної зміни ефекту (підвищення чутливості) під час повторного введення лікарської речовини. Практично всі лікарські речовини за певних умов, що залежать від індивідуальних особливостей організму, здатні утворювати міцні зв'язки з білками. Кон'югація з лікарською речовиною змінює конформацію білкових молекул. Білкові кон'югати як антигени сенсибілізують організм, внаслідок чого після одного з повторних введень замість лікувального ефекту розвивається алергічна реакція. Найчастіше сенсибілізацію викликають антибіотики, сульфаніламідні препарати, антидепресанти.

#### **1.4. Вплив навколишнього середовища на взаємодію організму та лікарської речовини**

Чинники, що впливають на систему «організм – лікарський засіб», умовно поділяють на зовнішні та внутрішні. До зовнішніх чинників належать коливання природних і соціальних параметрів (температура, вологість, склад повітря, іонізуюче випромінювання, забруднення ґрунту і води, характер харчування, вживання алкоголю, тютюну, нервово-психічне навантаження тощо) у момент або незадовго до застосування лікарського засобу. Внутрішні чинники – це складні компенсаторні реакції організму у відповідь на зміну навколишнього середовища.

У більшості випадків наслідком зовнішніх і внутрішніх змін є порушення як фармакокінетики (транспортування, тривалість циркуляції в крові, розподіл в органах, біотрансформація, елімінація), так і фармакодинаміки лікарських

речовин, у зв'язку з чим їх фармакологічна активність може в кілька разів знижуватись або підвищуватись. Наприклад, одноразова тригодинна вібрація підвищує чутливість організму деяких тварин (шурів, собак) до наркозу ефіром.

Лікарські засоби, що підвищують обмін речовин і збуджують нервову систему, мають в умовах гіпоксії підвищену токсичність. Під впливом іонізуючого випромінювання змінюються генетичні, обмінні процеси, затримується гідроксилування стероїдів, наслідком чого часто є зміна фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських речовин. Прикладом може бути спотворення ефекту кофеїну після курсу рентгенотерапії.

Останнім часом дедалі більшої уваги надають вивченню особливостей функціонального стану організму людини і тварин у зв'язку зі змінами магнітного поля Землі й періодів сонячної активності. Зі зростанням енергії магнітного поля і тривалості його впливу підвищується реакція організму на такі медіатори, як адреналін та ацетилхолін.

Як правило, найбільший ефект лікарських речовин спостерігають у період максимальної активності (у людей – удень). Так, для людини наркотичні, знеболювальні засоби ефективніші на початку другої половини дня, ніж вранці або вночі. Однак для деяких лікарських засобів (снодійні, певні серцеві глікозиди) пік терапевтичної активності, навпаки, припадає на вечір.

До важливих чинників, що мають як прямий, так і непрямий вплив на взаємодію організму і лікарських речовин, належать характер і режим харчування. Речовини швидше абсорбуються натще і повільніше після їжі. Призначення деяких препаратів до їжі протипоказане через їх подразнювальну дію на слизову оболонку травного каналу. Під час голодування прискорюється транспортування речовин із травного каналу, пригнічується біотрансформація, дезінтоксикація речовин, і хоча активність мікросомних ферментів печінки не знижується, може посилюватися токсична дія деяких лікарських речовин.

У випадках білкового голодування введення навіть значних доз вітамінів не запобігає розвитку авітамінозу, що пов'язано з порушенням синтезу білкової частини ферментів, до складу яких у вигляді коферментів входять вітаміни.

Важливе значення має стан водно-сольового обміну. Водне навантаження сприяє збільшенню діурезу, потовиділення тощо, а отже, виведенню лікарських речовин з організму. Навпаки, в разі обмеженого надходження рідини в організм виведення речовин затримується, що зумовлює їх тривалішу, інколи токсичну дію.

Фізіологічний чи патологічний стан організму також відбивається на фармакологічній активності лікарських засобів. Наприклад, кофеїн має збуджувальну дію на центральну нервову систему тільки за наявності втоми (пригнічення).

Таким чином, врахування впливу зовнішнього середовища на взаємодію організму й лікарських речовин дає змогу не тільки прогнозувати терапевтичний ефект, а головне – цілеспрямовано його регулювати.

## 2. Фармакокінетика

Фармакокінетика – розділ фармакології, який вивчає надходження лікарських речовин в організм (шляхи введення); транспортування (абсорбція, всмоктування); розподіл, перетворення (біотрансформація); виведення (екскреція, елімінація) їх з організму, а також ефективність і переносність препаратів залежно від цих процесів.

Головне завдання фармакокінетики – вивчення трансформації лікарських засобів в організмі тварин у нормі та за умов моделювання різних захворювань.

Для визначення фармакокінетичних показників організм людини чи експериментальної тварини розглядають як особливе біологічне середовище, де відбувається розподіл лікарських засобів в органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах, біотрансформація, а також взаємодія лікарських речовин з тканинними рецепторами.

Один із основних показників, що визначають ефективність лікарських засобів, є концентрація лікарської речовини в ділянці рецептора або тканини, де відбувається їх взаємодія. Визначити концентрацію лікарських речовин в організмі людини, в окремому органі чи тканині практично неможливо. Для з'ясування фармакокінетичних параметрів реєструють кількість лікарської речовини в крові, оскільки здебільшого існує залежність між концентрацією речовини в крові та ділянці рецептора. На основі отриманих даних будують графік – фармакокінетичну криву. На осі ординат зазначають концентрацію речовини у плазмі крові, а на осі абсцис – термін дослідження.

### 2.1. Головні поняття фармакокінетики

*Камера* – умовне поняття в фармакокінетиці, під яким розуміють простір певного об'єму з концентрацією лікарської речовини в цьому просторі. Це не є анатомічний простір.

Розрізняють центральну камеру – кров і органи, що мають інтенсивне кровопостачання (серце, нирки, легені, ендокринні залози, печінка, кишки), і периферичну – органи з менш інтенсивним кровопостачанням (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, жирова тканина та ін.). У міру виведення речовини з організму її концентрація знижується. Цей період позначають як фазу перерозподілу ( $\alpha$ -фаза). У подальшому виведення лікарської речовини прискорюється, відбувається міграція її з периферичної камери до центральної, що позначають як фазу виведення ( $\beta$ -фаза). Між  $\alpha$ - і  $\beta$ -фазами у певному часовому інтервалі настає стан рівноваги.

Умовно взаємодія лікарської речовини з організмом відбувається за однокамерною або багатокамерною моделлю і характеризується концентрацією лікарської речовини та об'ємом розподілу.

*Концентрація лікарської речовини ( $C_p$ )* – це кількість препарату в певному об'ємі крові в конкретний момент після введення в організм. Концентрацію лікарської речовини виражають у міліграмах на 1 л, мікрограмах на 1 мл або у відсотках.

Динаміка концентрації лікарської речовини в організмі залежить від шляхів введення, дози, фізико-хімічних властивостей, тривалості дії тощо.

*Об'єм розподілу* ( $V_d$ ) – це умовний об'єм рідини, потрібний для рівномірного розподілу введеної дози лікарської речовини до концентрації, що визначається у крові в момент дослідження (літр на 1 кг маси тіла – л/кг).

$$V_d = \frac{Q}{C_p},$$

де  $Q$  – кількість речовини в організмі за її концентрації в плазмі крові  $C_p$ .

Об'єм розподілу залежить від шляху введення, дози, фізико-хімічних властивостей лікарської речовини (розчинність у ліпідах і воді, ступінь іонізації й полярності, молекулярна маса), а також віку, статі хворого, кількості рідини в організмі, патологічного стану (захворювання печінки, нирок, серцево-судинної системи).

*Біодоступність* ( $F$ , %) визначають відносною кількістю лікарської речовини, що надходить до загального кола кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність залежить від хімічної будови речовини, технології виготовлення лікарської форми, ступеня абсорбції її у кров з травного каналу за ентерального введення, біотрансформації під час першого проходження крізь печінку, швидкості транспортування за парентерального введення. Біодоступність лікарської речовини виражають у відсотках та в разі введення безпосередньо в кров вважають за 100 %.

*Біоеквівалентність* (порівняльна біодоступність) – це співвідношення кількості лікарської речовини, що надходить у кров за введення її в різних лікарських формах (або лікарських препаратів різних фірм). Вивчення біоеквівалентності дає змогу порівнювати ефективність різних лікарських препаратів.

*Константа елімінації* ( $K_{el}$ ) – відсоток зменшення концентрації лікарської речовини в крові за одиницю часу. Чим більша константа елімінації, тим швидше лікарська речовина видаляється з крові. Якщо, наприклад, константи елімінації двох лікарських речовин становлять 0.250 і 0.025 год, це означає, що кожної години концентрація в крові цих речовин зменшується відповідно на 25.0 % і 2.5 % від початкової концентрації.

*Загальний кліренс* ( $Cl$ ) – це умовний об'єм крові чи її плазми, що звільняється (очищається) від лікарської речовини за одиницю часу (виражають у літрах чи мілілітрах за 1 хв).

$$Cl = V_d \cdot K_{el}$$

Для встановлення кліренсу застосовують лікарську речовину, яка не метаболізується і повністю виводиться з організму в незміненому вигляді. Значення кліренсу відбиває функціональну активність органів виділення. За нормальної функції органів виділення рівень кліренсу лікарської речовини свідчить про ступінь її метаболічних перетворень в організмі.

*Період напіввиведення* ( $t_{1/2}$ ) – це фармакокінетичний показник часу, протягом якого кількість лікарської речовини в камері або його концентрація в крові зменшується на 50%. Наприклад, для етилового спирту, процес виведення

якого з організму підпорядковується кінетичному рівнянню для реакції нульового порядку:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}} = \frac{0.693}{K_{el}}.$$

Фармакокінетичний процес являє собою такі взаємопов'язані етапи:

- ✓ введення лікарської речовини в організм;
- ✓ вивільнення лікарської речовини з лікарської форми;
- ✓ абсорбція лікарської речовини – проникнення крізь біологічні мембрани в кров'яне русло і тканини до специфічного клітинного рецептора;
- ✓ розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах;
- ✓ біотрансформація лікарської речовини – біохімічне перетворення (метаболізм) із зміною фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які виводяться з організму;
- ✓ виведення (екскреція, елімінація) лікарської речовини або її метаболітів з організму.

## 2.2. Шляхи введення лікарської речовини в організм

Лікарські речовини вводять в організм природним шляхом (інгаляційним, ентеральним, наскірним) і за допомогою різних технічних засобів. У першому випадку їх проникнення до внутрішнього середовища забезпечує фізіологічна транспортна здатність слизової оболонки і шкіри, у другому – транспортування відбувається інвазивно.

Шляхи введення лікарських речовин поділяють на ентеральний, парентеральний, інгаляційний.

*Ентеральний шлях* (усередину) передбачає введення лікарської речовини через різні ділянки травного каналу. У разі приймання під язик (сублінгвально) і защічно (суббукально) абсорбція починається досить швидко, речовини діють, минаючи печінковий бар'єр, не вступають у контакт із хлороводною кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Сублінгвально і суббукально призначають швидкодіючі речовини з високою активністю і низькою дозою (наприклад, нітрогліцерин), а також речовини, що погано абсорбуються з травного каналу або руйнуються в ньому. Препарат має перебувати в порожнині рота до повного розсмоктування. Проковтування його знижує переваги цього шляху введення. Часте застосування лікарських засобів сублінгвально може призвести до подразнення слизової оболонки порожнини рота.

Введення лікарських препаратів через рот (перорально) передбачає їх проковтування з подальшим пересуванням по травному каналу. Цей шлях найпростіший і найзручніший для хворого, не потребує умов стерильності. Однак лише незначна частина лікарської речовини починає абсорбуватися (всмоктуватися) вже у шлунку. Для більшості лікарських речовин найсприятливіше для абсорбції слабколужне середовище тонкої кишки, тому за перорального введення фармакологічний ефект настає тільки через 35–45 хв.

Прийнята ентерально лікарська речовина зазнає впливу травних соків і може втрачати свою активність. Речовини, що транспортуються зі шлунка й кишечника, потрапляють через систему ворітної вени в печінку, де починають

інактивуватися ферментами. Цей процес отримав назву ефекту первинного проходження. Саме тому, а не внаслідок недостатньої абсорбції, дози деяких препаратів (аміназин, наркотичні анальгетики, антагоністи кальцію) у разі застосуванні їх усередину мають бути значно більшими, ніж за умов парентерального введення. Інтенсивність біотрансформації речовини під час первинного проходження через печінку залежить від швидкості кровообігу в ній.

Ентерально вводять лікарські речовини у формі розчинів, порошків, таблеток, капсул, гранул тощо. Щоб запобігти руйнуванню деяких лікарських речовин у кислому середовищі шлунка, використовують таблетки, вкриті оболонкою, стійкою до впливу шлункового соку, але розчинною у лужному середовищі кишок. Існують лікарські форми (таблетки з багат шаровим покриттям, капсули тощо), які забезпечують поступове транспортування діючої речовини, що дає змогу продовжувати терапевтичну дію препарату.

Інколи лікарські речовини вводять дуоденально (через зонд у дванадцятипалу кишку), що дає можливість швидко досягти високої концентрації лікарської речовини в кишці. Так вводять, наприклад, магнію сульфат, щоб досягти жовчогінного ефекту або з діагностичною метою.

У пряму кишку (ректально) лікарські речовини вводять у вигляді супозиторіїв (свічок) або клізм (дорослим об'ємом не більше 50–100 мл). Ректальне введення дає змогу уникати подразнювальної дії речовин на слизову оболонку шлунка, а також застосовувати їх у тих випадках, коли утруднене або неможливе пероральне застосування (нудота, блювання, спазм або непрохідність стравоходу). Транспортуючись із прямої кишки, лікарська речовина надходить у кров не через ворітну вену, а через систему нижньої порожнистої вени, минаючи печінку. Тому сила фармакологічної дії лікарських речовин і точність дозування в разі ректального способу введення вищі, ніж у разі перорального, що забезпечує введення лікарських речовин не тільки місцевої, а й загальної дії.

Фізіологічним природним шляхом введення лікарських речовин є інгаляційний. У вигляді аерозолів речовини призначають переважно для отримання місцевого ефекту (у разі бронхіальної астми, запальних процесів дихальних шляхів), хоча більшість речовин (адреналін, ізадрин, антибіотики), введених таким шляхом, абсорбуються і спричиняють також резорбтивну (загальну) дію. Вдихання газоподібних або дрібнодиспергованих твердих і рідких лікарських речовин (аерозолів) забезпечує швидке надходження їх у кров, як і введення у вену. Ефектом легко керувати, змінюючи концентрацію речовини у суміші для дихання. Швидкість транспортування залежить від об'єму дихання, площі активної поверхні альвеол, проникності їх стінок, розчинності речовин у ліпідах, іонізації молекул лікарської речовини, інтенсивності потоку крові тощо.

Щоб полегшити інгаляційне застосування нелетких розчинів, використовують спеціальні розпилювачі (інгалятори), а введення і дозування газоподібних речовин і летких рідин здійснюють за допомогою апаратів (штучної вентиляції легень).

*Парентеральний шлях* (поза травним каналом) введення препарату використовують, щоб швидко і без втрат лікарська речовина досягла внутрішнього середовища організму або безпосередньо патологічного вогнища.



Нашкірний шлях введення лікарських препаратів поширений у дерматології для безпосереднього впливу на патологічний процес. Деякі речовини мають високу ліпофільність, можуть частково проникати крізь шкіру, надходити у кров і викликати загальну дію. Втирання в шкіру мазей і лініментів сприяє глибокому проникненню і надходженню лікарських речовин у кров. Ланолін, спермацет і свинячий жир як мазеві основи забезпечують кращий ефект, ніж вазелін, оскільки вони ближчі за складом до ліпідів організму.

Введення лікарських речовин у кон'юнктивний мішок, зовнішній слуховий прохід, порожнину носа і на слизову оболонку ротової порожнини найчастіше передбачає місцевий вплив на патологічний процес у відповідних органах (кон'юнктивіт, отит, риніт, стоматит). Деякі речовини для місцевого застосування мають резорбтивну дію.

У порожнини лікарські речовини вводять нечасто: у черевну – антибіотики під час хірургічних операцій, у порожнину суглобів, плеври – для ліквідації запальних процесів (артрит, плеврит).

Серед парентеральних шляхів введення лікарських речовин найпоширеніший ін'єкційний: у шкіру, під шкіру, у м'яз, вену, артерію, субарахноїдальний, субдуральний, внутрішньо-кістковий тощо.

У шкіру препарати вводять переважно з діагностичною метою (наприклад, проба на підвищену індивідуальну чутливість до антибіотиків і місцевоанестезуючих засобів, діагностика туберкульозу), а також під час вакцинації.

Часто лікарські речовини вводять під шкіру і внутрішньом'язово, якщо немає можливості вводити їх перорально або у вену, а також для подовження фармакотерапевтичного ефекту. Під шкіру і внутрішньом'язово не слід вводити речовини, які відзначаються місцевою подразнювальною дією, оскільки це може спричинити запальні реакції, утворення інфільтратів, некрозу.

Введення у вену прискорює транспортування лікарських речовин, дає можливість швидко досягти їх максимальної концентрації в організмі та отримувати чіткий лікувальний ефект, що дуже важливо у випадках надання невідкладної допомоги. Внутрішньовенно вводять тільки водні стерильні розчини лікарських речовин. Категорично заборонено вводити суспензії та олійні розчини (це може призвести до емболії судин життєво важливих органів), а також речовини, що викликають інтенсивне згущення крові й гемоліз.

Лікарські речовини можна вводити у вену швидко, повільно струминно і повільно крапельно. Найчастіше їх вводять повільно, оскільки велика кількість лікарських речовин здатна викликати ефект надто швидко, що не завжди бажано і може бути небезпечно для життя. Речовину, що вводять у вену, розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлору або глюкози (5%-й розчин).

Введення препарату в артерію дає змогу створювати в ділянці кровопостачання цієї судини високу концентрацію лікарської речовини. Таким шляхом інколи вводять протипухлинні засоби. Для зменшення їх загальної токсичної дії потік крові можна штучно сповільнювати (стискання вен). В артерію вводять також рентгеноконтрастні речовини для уточнення локалізації пухлини, тромбу тощо.

Лікарські речовини, які погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, вводять під оболонки мозку – субарахноїдально, субдурально. Так, наприклад, застосовують деякі антибіотики у випадках інфекційного ураження тканин і оболонок головного мозку.

Внутрішньокісткові ін'єкції застосовують, якщо технічно неможливе введення у вену.

Одним з парентеральних шляхів введення фармацевтичних препаратів є електрофорез. Фізико-хімічною основою процесу електрофорезу є здатність аніонів та катіонів іонізованої лікарської речовини під впливом електричного поля проникати в організм крізь неушкоджену шкіру (протоками потових і сальних залоз) і слизову оболонку. Частково вони затримуються у тканинах, зв'язуються з білками клітин і міжклітинної рідини, а частково надходять у кров.

Переваги парентерального шляху введення лікарських засобів:

- ✓ швидкий розвиток фармакологічного ефекту (наприклад, магнію сульфат знижує артеріальний тиск у випадках гіпертензивного кризу);
- ✓ висока точність дозування;
- ✓ можливість введення препаратів, що руйнуються під час введення ентеральним шляхом (інсулін, гепарин);
- ✓ можливість введення препаратів хворим у непритомному стані.

Недоліки парентерального шляху введення лікарських засобів:

- ✓ потреба стерильності препаратів;
- ✓ потреба в устаткуванні, підготовленості медичного персоналу;
- ✓ небезпека інфікування;
- ✓ введення препаратів часто супроводжується болем.

### **2.3. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми**

Час вивільнення лікарської речовини з лікарської форми може коливатись значною мірою, що зумовлено різними інгредієнтами останньої. Залежно від лікарської форми препарати мають різну біодоступність.

Після вивільнення з лікарської форми лікарська речовина в діючій (активній) формі надходить у біофазу. Розчинена діюча речовина дифундує до мембран епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, ротової порожнини, альвеолоцитів, епітелію носа, глотки, кон'юнктиви тощо, де відбувається її абсорбція.

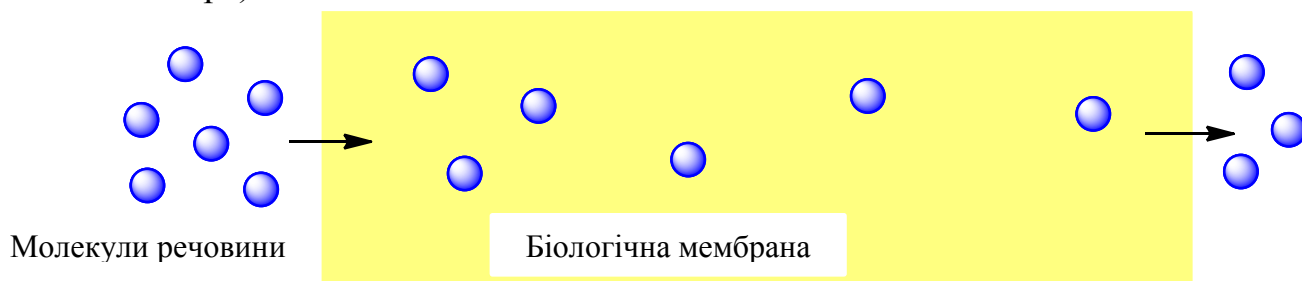
### **2.4. Абсорбція лікарської речовини в організмі**

Абсорбція (транспортування, всмоктування) лікарської речовини – її проникнення крізь біологічні мембрани в кров і тканини до специфічного клітинного рецептора. Під рецепторами розуміють молекулярні структури (наприклад, на клітинній оболонці), яким властива вибіркова спорідненість із певними речовинами і здатність вступати з ними у взаємодію.

Процес надходження лікарської речовини до рецептора залежить від способу транспортування (проникнення) її з місця введення у внутрішнє середовище організму, відокремлене бар'єрами мембран.

Незважаючи на різноманітність біологічних структур, принцип проникнення крізь них однаковий. У його основі лежать такі механізми: пасивна дифузія, полегшена дифузія, фільтрація, активний транспорт, піноцитоз.

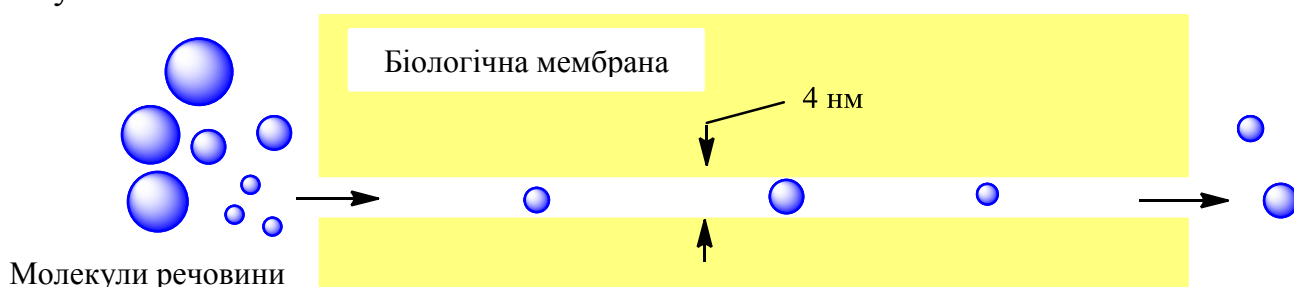
*Пасивна дифузія* відбувається без витрат енергії і можлива у двох протилежних напрямках – усередину клітини і з клітини назовні. Напрямок і швидкість пасивної дифузії визначають за різницею концентрацій речовини по обидва боки клітинної мембрани (рис. 4). Пасивна дифузія відбувається у напрямку від вищої до нижчої концентрації лікарської речовини (за градієнтом концентрації) і триває до повного вирівнювання концентрації по обидва боки клітинної мембрани, тобто до досягнення термодинамічної рівноваги. Таким шляхом транспортуються ліпофільні (головним чином неполярні) речовини. Чим вища ліпофільність речовини, тим легше вона проникає крізь клітинну мембрану. Шляхом пасивної дифузії проникають електроліти (калій, натрій), слабкі органічні кислоти (наприклад, бензойна), органічні неелектроліти (наприклад, етиловий спирт).



**Рис. 4. Схема перебігу процесу пасивної дифузії**

*Полегшена дифузія* – це транспортування лікарських речовин крізь біологічні мембрани за участю молекул – специфічних носіїв. Як і за пасивної дифузії, перенесення речовин відбувається за градієнтом концентрації і без затрат енергії, проте швидкість його значно вища. Прикладом полегшеної дифузії може бути надходження всередину клітини пуринових і піримідинових основ нуклеїнових кислот, деяких біологічно активних лікарських речовин (глюкози, гліцерину, амінокислот, вітамінів тощо).

*Фільтрація.* Речовини, нерозчинні в ліпідах, погано дифундують через біологічні мембрани і можуть частково проникати всередину клітини шляхом фільтрації через пори клітинної оболонки (рис. 5). Діаметр пор у мембранах епітеліоцитів кишечника не перевищує 4 нм, тому через них проходить тільки вода, деякі іони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), а також дрібні гідрофільні молекули (наприклад, сечовина). Інтенсивність фільтрації залежить від гідростатичного й осмотичного тиску.



**Рис. 5. Схема перебігу процесу фільтрації**

У біологічних мембранах є спеціальні ферменти-носії, що забезпечують *активний транспорт*. Полярна молекула (або іон) лікарської речовини, що наблизилась до мембрани, утворює нестабільний комплекс із носієм (рис. 6). Швидкість утворення комплексів залежить від структури молекул речовини.

Для активного транспорту властиві структурна специфічність (тобто структурна, або конформаційна, відповідність молекул речовини, що переноситься, молекулам носіїв), насичуваність системи транспортування, а також можливість конкурентного її гальмування. Тому лікарські речовини, ефект яких ґрунтується на принципі конкурентного антагонізму, призначають у високих, постійно підтримуваних дозах. Проте можливості транспортної системи обмежені кількістю молекул-носіїв. У зв'язку з цим підвищення дози не завжди зумовлює посилення терапевтичного ефекту. У таких випадках надлишок лікарської речовини виводиться з організму в незміненому вигляді.

Суть активного транспорту полягає в циклічному перетворенні носія: висока спорідненість з лікарською речовиною на зовнішній поверхні мембрани і низька на внутрішній, де утворений комплекс знову розпадається. Лікарська речовина надходить усередину клітини, а носій повертається до зовнішньої поверхні мембрани і т.д.

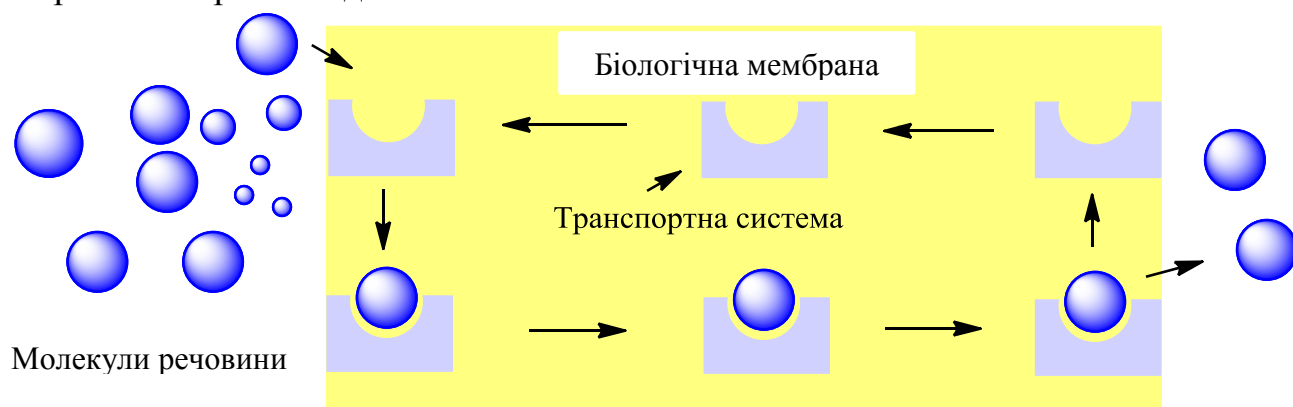


Рис. 6. Схема перебігу процесу активного транспорту

Активний транспорт проти градієнта концентрації зумовлює в тканинах нерівномірний розподіл речовин. Хімічний потенціал речовини, що транспортується, збільшується за рахунок енергії оксидного фосфорування або гідролізу АТФ спеціальними транспортними АТФ-азами. Пригнічення АТФ-аз за різних патологічних станів, а також під впливом метаболічних токсинів може істотно порушувати абсорбцію і внутрішньоклітинний розподіл лікарських речовин. За допомогою активного транспорту відбувається абсорбція у травному каналі низькомолекулярних катіонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , амінокислот, сильних органічних кислот і основ, серцевих глікозидів, піримідинових основ, тіаміну та інших вітамінів групи В, кортикостероїдів тощо.

*Піноцитоз* – це корпускулярна абсорбція, яка відбувається шляхом втягування (інвагінації) поверхні мембрани з подальшим утворенням пухирця (везикули) навколо речовини, що транспортується. Пухирець мігрує через товщу мембрани, настає екстракція (звільнення) його вмісту в цитоплазму або зовнішній простір (рис. 7). Шляхом піноцитозу клітини можуть захоплювати макромолекули

(білки і нуклеїнові кислоти діаметром частинок до 750 нм), а також жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни.

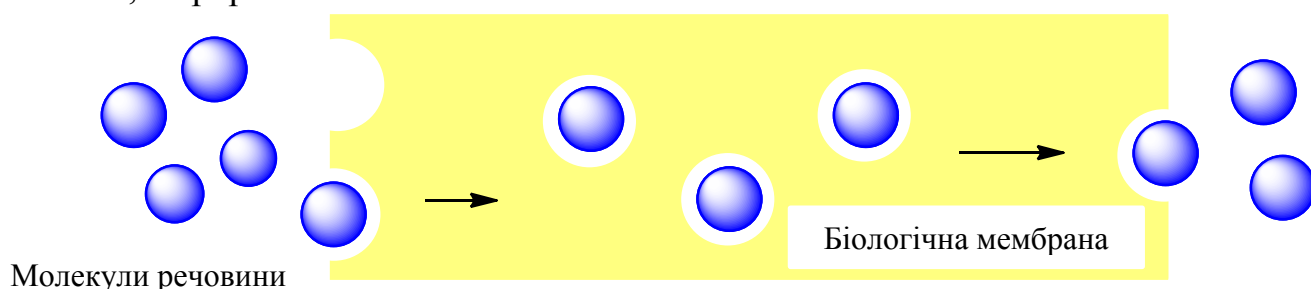


Рис. 7. Схема перебігу процесу піноцитозу

## 2.5. Розподіл лікарської речовини в органах і тканинах

Унаслідок транспортування (абсорбції) речовини потрапляють у кров, а потім до різних органів і тканин. Вміст вільної (незв'язаної) речовини у плазмі крові через певний проміжок часу після її введення відносно початкової дози називають біологічною доступністю лікарської речовини. Подальший розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах людини значною мірою залежить від властивостей біологічних мембран тканин, клітин, концентрації речовини в крові та інших чинників. Розглянемо деякі з них.

*Зв'язування лікарської речовини з білками крові і тканин.* Лікарська речовина після надходження у кров може перебувати у вільній і зв'язаній формах (фракціях). Вільна фракція – це частина речовини, розчинена у водній фазі плазми крові. Із цієї фракції речовина здатна проникати крізь стінку судин у тканини. Зв'язана фракція – це частина речовини, яка перебуває в комплексах з білками плазми і клітинами крові. Ця фракція не здатна надходити до тканин і не має специфічної активності. Вона являє собою своєрідне внутрішньосудинне депо, з якого речовина поступово вивільнюється і переходить у вільну фракцію. Вільна і зв'язана фракції лікарської речовини перебувають у стані динамічної рівноваги.

У крові лікарська речовина зв'язується переважно з альбумінами, рідше з  $\alpha$ - і ще рідше з  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінами. Зв'язування з альбумінами зумовлене їх високою конформаційною лабільністю і великою площею поверхні. До структури альбумінів входять кислотні (карбоксильні, гідроксильні, сульфгідрильні) і основні (імідазольні, гуанідинові, амінні) групи. Вони зв'язують не тільки іони за допомогою водневих і вандерваальсових зв'язків. Вітаміни, гормони, деякі неорганічні речовини зв'язуються в крові зі специфічними білками-носіями (іони заліза – з трансферинном, іони міді – з церулоплазміном).

Лікарські речовини конкурують між собою за зв'язування з білками плазми крові: одна з речовин може витіснити зі зв'язаної фракції іншу. Наприклад, протимікробні сульфаніламідні здатні витіснити протидіабетичні похідні сульфонілсечовини (бутамід), посилюючи цим їх ефективність.

Із крові лікарська речовина надходить до органів і тканин. Концентрація речовини в органах з високим рівнем кровопостачання вища, ніж в органах з низьким рівнем кровопостачання. Розподіл лікарської речовини в організмі може бути рівномірним і нерівномірним.

Істотне значення в розподілі лікарських речовин має їх здатність розчинятися в ліпідах, що дає їм змогу створювати значні депо в тканинах. Існують речовини, що відносно рівномірно розподіляються у тканинах (етилловий спирт, сечовина, диметилсульфоксид), і такі, що вибірково накопичуються в жировій тканині, наприклад, похідні барбітурової кислоти, зокрема тіопенталнатрій. Здатність лікарської речовини накопичуватися в жировій тканині визначає коефіцієнт її розподілу в системі «ліпіди – вода».

Переважає накопичення речовини в тій чи іншій тканині не завжди свідчить про місце реалізації дії цієї речовини (тетрациклін накопичується в печінці, а побічна токсична дія проявляється значною мірою на кістковій і зубних тканинах). Місце накопичення речовини і фармакологічна дія не завжди збігаються.

*Проникнення лікарських речовин крізь біологічні бар'єри.* Істотну роль у розподілі лікарських речовин в органах і тканинах відіграють біологічні бар'єри: гематоенцефалічний, плацентарний, стінки капілярів, оболонка клітин.

Крізь стінку капілярів більшість лікарських речовин проникає досить легко. Виняток становлять білки плазми крові та їх комплекси з лікарськими речовинами. Гідрофільні сполуки проходять через пори стінки капілярів і потрапляють до міжклітинного простору. Через білково-фосфоліпідні мембрани клітин вони не дифундують і всередину клітин можуть надходити лише за допомогою транспортних систем. Ліпофільні сполуки добре проникають крізь ендотелій капілярів і клітинні мембрани.

Крізь гематоенцефалічний бар'єр можуть проникати тільки речовини у вільній формі, тобто не зв'язані з білками плазми. Чим вища розчинність речовин у ліпідах, тим швидше вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр.

## **2.6. Біотрансформація лікарської речовини в організмі**

В організмі більшість лікарських речовин зазнають метаболічних (фізико-хімічних, біохімічних) змін (біотрансформації) з утворенням полярних, тобто водорозчинних, сполук (метаболітів), здатних досить легко виводитися з організму. Ці сполуки, як правило, втрачають фармакологічну активність і стають менш токсичними. Іноді утворені метаболіти активніші, ніж введені речовини. Так, ацетилсаліцилова кислота у процесі біотрансформації перетворюється на саліцилову кислоту, яка має вищу фармакологічну активність, ніж початкова речовина.

Лікарські речовини, у тому числі ксенобіотики, зазнають біотрансформації в різних органах і тканинах організму, проте найактивніше – у печінці (особливо коли препарати вводять через травний канал), яка виконує дезінтоксикаційну, бар'єрну, екскреторну та інші функції. Біотрансформація відбувається також у нирках, стінці кишківника та ін. Деякі лікарські речовини – високогідрофільні, іонізовані, окремі ліпофільні сполуки (засоби для інгаляційного наркозу) – виводяться з організму різними шляхами (через нирки, легені, травний канал) у незміненому вигляді.

Розрізняють три основні шляхи біотрансформації лікарських засобів в організмі:

- ✓ мікросомне окиснення;
- ✓ немікросомне окиснення;
- ✓ реакції кон'югації лікарських засобів.

*Мікросомне окиснення.* Ферментативні реакції біотрансформації відбуваються переважно в ендоплазматичній сітці (ретикулумі) гепатоцитів. Лікарських речовини в гепатоцитах метаболізуються у ході двох етапів. На першому етапі відбуваються окисно-відновні реакції. При цьому лікарська речовина може втрачати свої первинні фармакологічні властивості. На другому етапі відбуваються реакції синтезу парних сполук (кон'югація). Тобто метаболіт, що утворився, зв'язується з різними радикалами (глюкуронової, сірчаної або оцтової кислот, гліцином тощо), утворюючи молекулярну форму, яка видаляється з організму. Метаболізм лікарських речовин у гепатоцитах відбувається за допомогою поліферментної системи окисно-відновних ферментів, тобто мікросомних оксидаз змішаної функції. Основне значення у цих реакціях має цитохром *P-450*, а також нікотинамідні коферменти, флавопротеїди, цитохром *B<sub>5</sub>* та ін.

Реакції мікросомного окиснення:

- ✓ ароматичне гідроксилювання (фенобарбітал, кислота саліцилова та ін.);
- ✓ дезамінування (тирамін, фенамін, гістамін);
- ✓ дезалкілювання (кофеїн);
- ✓ ациклічне гідроксилювання (барбітал, хлоралгідрат);
- ✓ сульфоокиснення (диметилсульфоксид);
- ✓ відновлення (хлороформ, метоксифлуран).

Введення лікарських препаратів і отрут, які знижують активність мікросомного окиснення шляхом пригнічення електронного транспортування або ушкодження мембран ендоплазматичної сітки, супроводжується продовженням дії на організм багатьох лікарських засобів і підвищенням їх токсичності. До інгібіторів цитохрому *P-450* належать солі важких металів (ртуті, кадмію, свинцю), левоміцетин, еритроміцин та ін.

*Немікросомне окиснення.* Розрізняють такі шляхи немікросомного окиснення лікарських речовин:

- ✓ гідроліз (ацетилхолін, новокаїн, атропін);
- ✓ оксидне дезамінування (катехоламіни, тирамін) – окиснюються моноамінооксидазами (MAO) до відповідних альдегідів;
- ✓ окиснення спиртів (окиснення етилового спирту до ацетальдегіду), каталізують процес ферменти – алкогольдегідрогеназа, ксантинооксидаза.

*Реакції кон'югації* (комплексоутворення) – це біосинтетичні процеси, у яких лікарські речовини чи їх метаболіти взаємодіють з метаболітами організму (ендогенними субстратами), такими як глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, глутатіон та інші, і утворюють кон'югати (комплекси). Утворені сполуки виводяться з організму шляхом екскреції.

Розрізняють такі реакції кон'югації:

✓ глюкуронування, у якому бере участь активна форма глюкуронової кислоти – уридиндифосфатглюкуронова кислота; крім лікарських речовин (левоміцетин) глюкуронуванню підлягають такі метаболіти, як білірубін, тироксин, тестостерон;

✓ гліцинова кон'югація – відбувається з утворенням гіпурових кислот (бензойної, саліцилової, ніотинової).

✓ ацетилювання – основний шлях біотрансформації сульфаніламідів, гідразидів ізоніотинової кислоти, аніліну та інших ароматичних амінів.

## 2.7. Виведення лікарської речовини з організму

Завершальний етап взаємодії лікарської речовини й організму – виведення (екскреція) її (або її метаболітів) різними органами і тканинами: нирками, печінкою, легеньми, слизовою оболонкою травного каналу, слізними, потовими, молочними (під час лактації) залозами тощо.

Основний шлях виведення багатьох лікарських речовин (метаболітів) з організму є ниркова екскреція, яка охоплює клубочкову фільтрацію, канальцеву секрецію і реабсорбцію.

У ниркових клубочках фільтрується вода, глюкоза, амінокислоти, білки (з молекулярною масою до 60 000), деякі інші речовини.

Шляхом канальцевої секреції з організму виводяться органічні основи (дофамін, хінідин, гістамін), кислоти (фуросемід, бутадіон, пеніцилін).

У процесі виділення речовин з організму певна їх частина зазнає зворотного транспортування, тобто канальцевої реабсорбції, в основі якої лежить механізм активного транспорту.

Процеси ниркової екскреції залежать від віку і наявності патологічних змін в організмі. У дітей, особливо першого року життя, та осіб похилого віку видільна функція нирок, як правило, знижена, що може призводити до затримки клубочкової фільтрації лікарських речовин. У разі запального ураження нирок екскреція речовин знижується, внаслідок чого можлива їх кумуляція і розвиток токсичних ефектів.

Виведення лікарських речовин слинними залозами може відбуватися шляхом дифузії й активної секреції. Крізь слизову оболонку шлунка у його просвіт з крові виділяються алкалоїди і деякі основи, що в кишечнику можуть частково зазнавати зворотного транспорту.

Печінкою із жовчю у дванадцятипалу кишку екскретуються лікарські речовини та їх метаболіти шляхом фільтрації або активної секреції. При цьому на процес виділення речовин впливають їх молекулярна маса, зі зниженням якої (менше 300) екскреція утруднюється; фізико-хімічні властивості (наприклад, здатність розчинятися у воді й ліпідах).

Через кишечник виводяться речовини, що не абсорбувалися з його просвіту (фталазол), а також речовини, виділені печінкою (з жовчю) і слизовою оболонкою кишечника.

Легеньми виводяться з організму леткі (ефір для наркозу, фторотан, етанол) і газоподібні (діазоту оксид, циклопропан, карбоген) речовини. Цей процес



відбувається переважно шляхом пасивної дифузії і залежить від глибини і частоти дихання. Деякі леткі речовини, що мають місцево-подразнювальні властивості (хлор, скипидар та ін.), проходячи крізь легені, можуть викликати їх запалення чи набряк.

Слізними залозами екскретуються деякі антибіотики, сульфаніламід, що призначають у випадках бактеріального ураження очей.

Через потові залози виділяються саліцилати, барбітурати та інші лікарські речовини. При цьому можливі небажані ефекти: подразнення шкіри (виділення сполук бром, йоду), дефіцит в організмі вітамінів і мікроелементів.

### 3. Лабораторні роботи

До всіх наведених лабораторних робіт передбачено таку структуру.

#### Мета:

- ✓ вивчити властивості, реакції ідентифікації та методи кількісного визначення лікарських речовин;
- ✓ засвоїти методи аналізу таблетованої лікарської форми.

#### Завдання:

- ✓ виконати реакції ідентифікації відповідно до вимог нормативної документації;
- ✓ здійснити аналіз запропонованих лікарських форм за показниками нормативної документації.

У процесі самопідготовки і на занятті студент повинен: **знати** формули, міжнародні та хімічні назви, зовнішній вигляд, властивості і розчинність запропонованих речовин; реакції ідентифікації досліджуваних речовин; методи кількісного визначення лікарських речовин; **вміти** оцінювати доброякісність готових лікарських форм; проводити реакції ідентифікації лікарських сполук.

Результати роботи необхідно наводити у вигляді таблиці:

№ досліду	Лікарська речовини (ЛР)	Хімічна формула ЛР	Рівняння хімічної реакції	Спостереження	Чим зумовлена реакція?

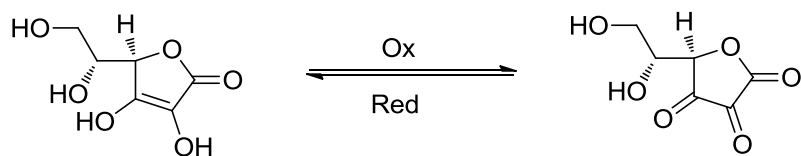
#### Лабораторна робота 1. Якісний та кількісний аналіз лікарської форми, що містить: аскорбінову кислоту (Acidi ascorbinici 0.1) та глюкозу (Glucosi 0.5)

**Органолептичний контроль:** кристалічний порошок білого кольору, без запаху.

Хід роботи

#### I. Ідентифікація (якісні реакції).

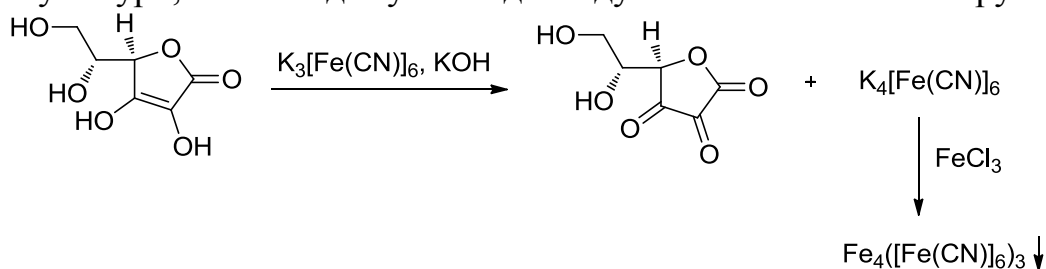
Усі якісні реакції на аскорбінову кислоту засновані на її здатності легко вступати в окисно-відновні перетворення. Окиснюючись, аскорбінова кислота перетворюється на дегідроаскорбінову, відновлюючи різні сполуки.



### Кислота аскорбінова

#### 1. Реакція відновлення фериціаніду калію вітаміном С.

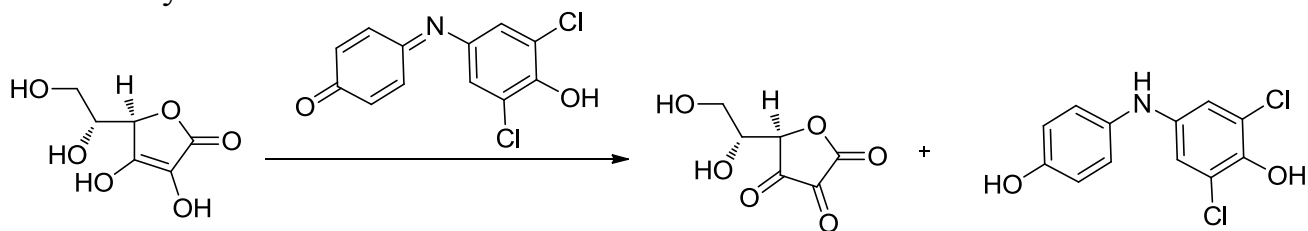
Аскорбінова кислота в лужному середовищі відновлює фериціанід калію (гексаціаноферат(III) калію, червону кров'яну сіль, *рос.* железосинеродистый калий) до фероціаніду калію (гексаціаноферату(II) калію, жовтої кров'яної солі, *рос.* железистосинеродистого калия), який під час взаємодії з хлорним залізом у кислому середовищі утворює погано розчинну у воді сіль тривалентного заліза – «берлінську лазур», яка випадає у вигляді осаду темно-синього кольору.



В одну пробірку (дослідну) вносять 5 крапель 1%-го розчину вітаміну С, а в іншу (контрольну) – 5 крапель дистильованої води. В обидві пробірки додають по 1 краплі 10%-го розчину гідроксиду калію і 1 краплі 5%-го розчину фериціаніду калію, перемішують, після чого додають по 3 краплі 10%-го розчину мінеральної кислоти і по 1 краплі 1%-го розчину хлориду заліза (III). У дослідній пробірці випадає темно-синій осад берлінської лазури, який за обережного нашаровування води стає більш виразним.

#### 2. Реакція відновлення метиленової сині вітаміном С.

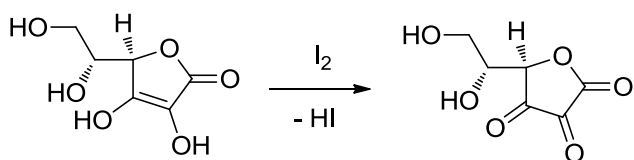
Вітамін С знебарвлює розчин метиленової сині, відновлюючи її до лейкополуки.



У двох пробірках (дослідній і контрольній) змішують по 1 краплі 0.01%-го розчину метиленової сині та по 1 краплі 10%-го розчину бікарбонату натрію. У дослідну пробірку додають 5 крапель 1%-го розчину вітаміну С, а в контрольну – стільки ж дистильованої води. Нагрівання розчинів у пробірках призводить до знебарвлення рідини в дослідній пробі.

#### 3. Йодна проба на вітамін С.

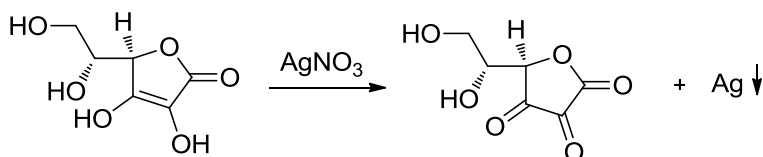
Розчин Люголя (розчин йоду в йодиді калію) після додавання до нього вітаміну С знебарвлюється внаслідок відновлення молекулярного йоду з утворенням йодистоводневої кислоти.



У дві пробірки (дослідну і контрольну) наливають по 10 крапель дистильованої води і 2 краплі розчину Люголя. У дослідну пробірку додають 5–10 крапель 1%-го розчину аскорбінової кислоти, в контрольну – стільки ж дистильованої води. У дослідній пробірці розчин знебарвлюється.

#### 4. Срібна проба на вітамін С.

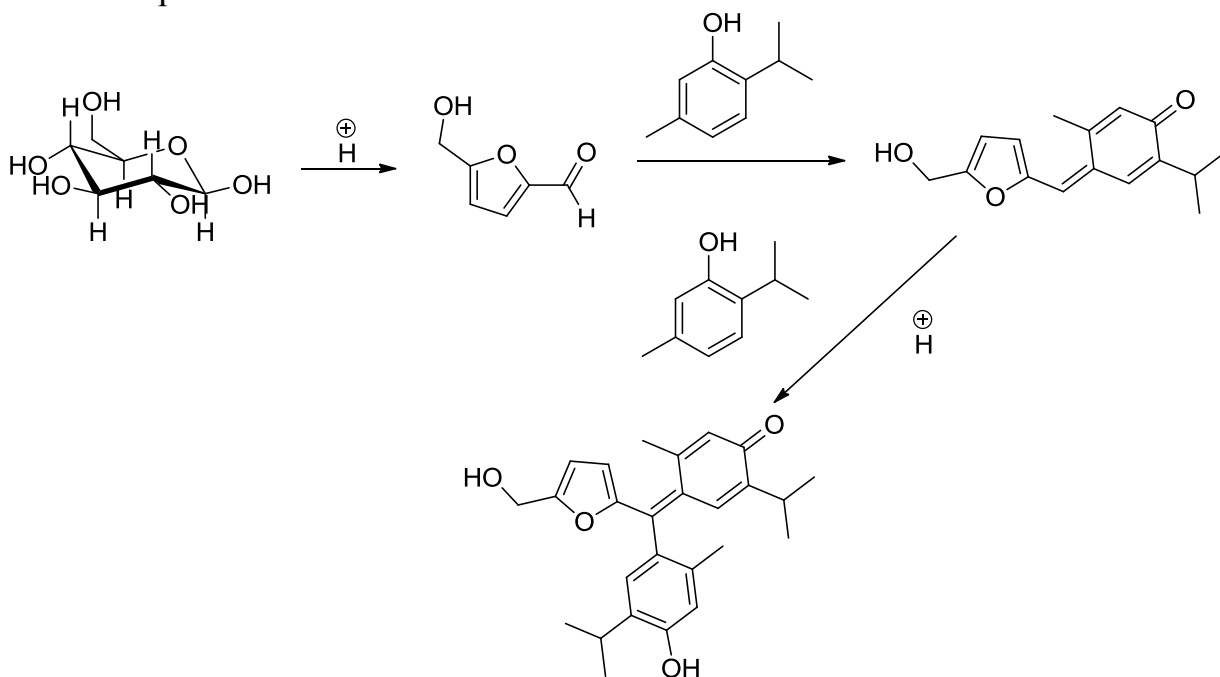
Під час додавання вітаміну С до нітрату срібла випадає осад у вигляді металевого срібла.



У дві пробірки (дослідну і контрольну) вносять по 5 крапель 1%-го розчину аскорбінової кислоти; потім у дослідну пробірку додають 1–2 краплі 1%-го розчину азотнокислого срібла, а в контрольну – 1–2 краплі дистильованої води. У дослідній пробі з'являється темний осад металевого срібла.

#### Глюкоза

До 0.01 г досліджуваного порошку додають 0.01 г тимолу, 5–6 крапель концентрованої мінеральної кислоти та 1–2 краплі води. З'являється фіолетово-червоне забарвлення.



## II. Кількісне визначення.

### Алкаліметричний метод

Досліджуваний порошок (0.05 г) розчиняють у 1–2 мл води і титрують 0.1 н розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення (індикатор – фенолфталеїн); 1 мл 0.1 н розчину натрію гідроксиду відповідає 0.0176 г аскорбінової кислоти.

Вміст аскорбінової кислоти ( $X_1$ ) у лікарській формі розраховують у грамах за формулою

$$X_1 = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot b}{a},$$

де:  $V$  – об'єм стандартного розчину (0.1 н NaOH), витраченого на титрування, мл;

$a$  – маса наважки порошку, взятої для визначення (0.05 г);

$b$  – середня маса порошку, г;

$K$  – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;

$T$  – титр стандартного розчину за речовиною, яку титрують.

### Йодометричний метод

#### Аскорбінова кислота

До 1 мл розчину аскорбінової кислоти (10%-ї) додають 15–20 крапель розчину крохмалю і титрують 0.05 М розчином йоду до синього забарвлення.

#### Глюкоза

Розчиняють 0.3 г порошку в 1–1.5 мл води, обсяг доводять водою до 2 мл і визначають показники заломлення розчину ( $n$ ) і води ( $n_0$ ) за 20 °С.

Вміст глюкози ( $X_2$ ) у грамах у лікарській формі розраховують за формулою

$$X_2 = \frac{((n-n_0) - F_1 \cdot C_1) \cdot b \cdot V_p \cdot 1.11}{F_2 \cdot a \cdot 100},$$

де:  $n$  – показник заломлення аналізованого розчину;

$n_0$  – показник заломлення води;

$F_1$  – фактор показника заломлення розчину аскорбінової кислоти ( $F_1 = 0.00160$ );

$F_2$  – фактор показника заломлення розчину безводної глюкози ( $F_2 = 0.00142$ );

$a$  – маса наважки порошку, взятого для аналізу (0.3 г);

$b$  – середня маса порошку, г;

$V_p$  – загальний обсяг розведення (2 мл);

1.11 – коефіцієнт перерахунку на водну глюкозу за вмісту 11% вологи в препараті;

$C_1$  – концентрація аскорбінової кислоти в аналізованому розчині, виражена у відсотках і обчислена за формулою

$$C_1 = \frac{a \cdot X_1 \cdot 100}{b \cdot V_p} \%,$$

де:  $a$  – маса наважки порошку, взятого для аналізу (0.3 г);

$b$  – середня маса порошку, г;

$V_p$  – загальний об'єм розведення (2 мл);

$X_1$  – кількість аскорбінової кислоти в порошок, визначена хімічним методом.

**Лабораторна робота 2. Якісний та кількісний аналіз лікарської форми, що містить: глутамінову кислоту (Acidi glutaminici 0.1) та цукор (Sacchari ana 0.2)**

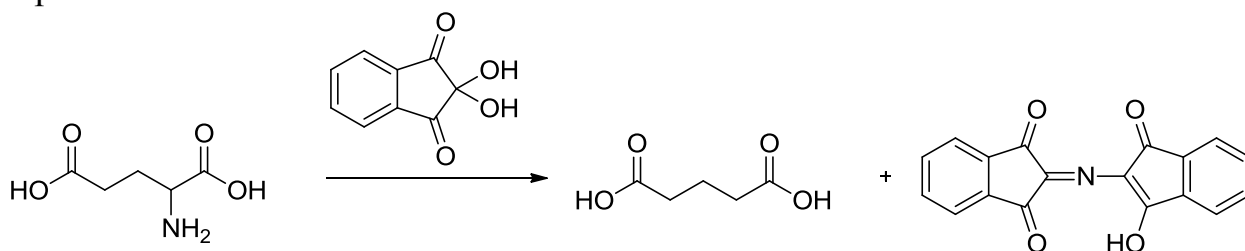
**Органолептичний контроль:** таблетки білого кольору, без запаху.

Хід роботи

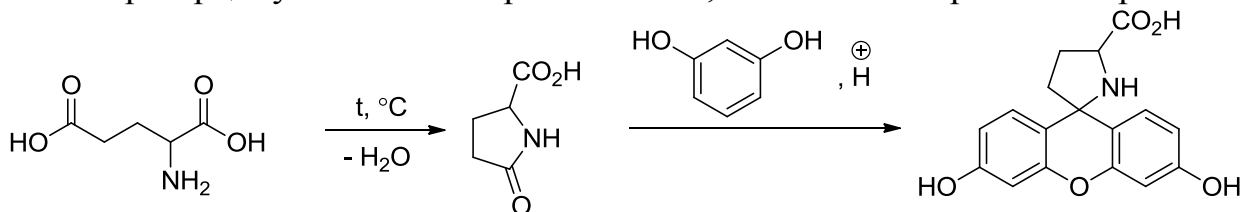
**I. Ідентифікація (якісні реакції).**

*Глутамінова кислота*

1. Попередньо подрібнюють кілька таблеток препарату на порошок. Потім 0.03 г порошку розчиняють у процесі нагрівання в 1 мл води, додають 3–5 крапель 0.25%-го розчину нінгідрину і нагрівають; з'являється синьо-фіолетове забарвлення.



2. До 0.01 г порошку додають 1–2 мл розведеної мінеральної кислоти, кілька кристалів резорцину і кип'ятять протягом 1 хв, з'являється червоне забарвлення.



**II. Кількісне визначення.**

**Алкаліметричний метод**

Розчиняють 0.05 г порошку в процесі нагрівання в 1–2 мл води. До охолодженого розчину додають 1–2 краплі бромтимолового синього і титрують 0.1 н розчином натрію гідроксиду до блакитно-зеленого забарвлення.

1 мл 0.1 н розчину натрію гідроксиду відповідає 0.01471 г глутамінової кислоти.

Вміст глутамінової кислоти (X, г) в порошку розраховують за формулою

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot b}{a}$$

де: V – об'єм стандартного розчину (0.1 н NaOH), витраченого на титрування, мл;

a – маса наважки порошку, взятого для визначення (0.05 г);

b – середня маса порошку, г;

K – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;

T – титр стандартного розчину за речовиною, яку титрують.

**Лабораторна робота 3. Фармакопейний аналіз ацетилсаліцилової кислоти в таблетках (Tabulettae Acidi acetylsalicylici 0.25 aut 0.5)**

**Органолептичний контроль:** таблетки білого кольору, без запаху, слабкокислого смаку.

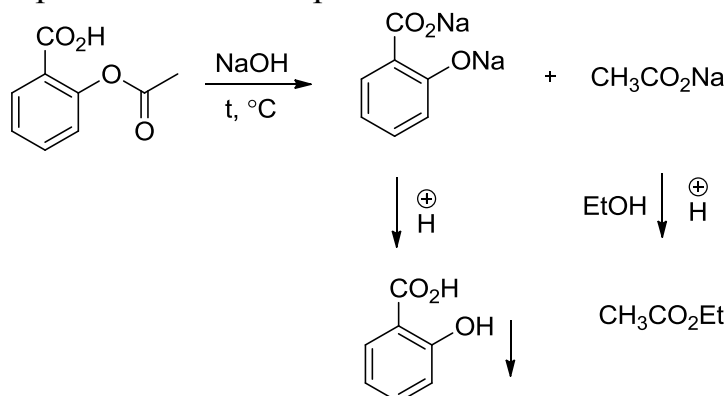
## Хід роботи

### I. Ідентифікація (якісні реакції).

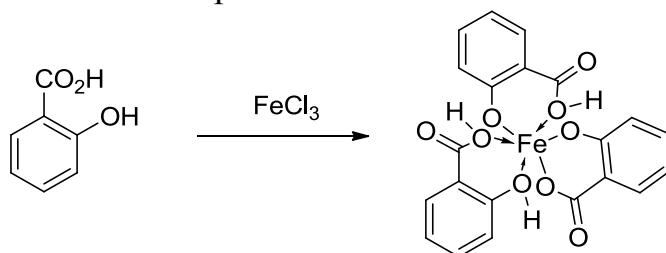
#### Ацетилсаліцилова кислота

1. 0.5 г порошку розтертих таблеток кип'яють протягом 3 хв з 5 мл розчину їдкого натру, потім охолоджують і підкисляють розведеною мінеральною кислотою; випадає білий кристалічний осад.

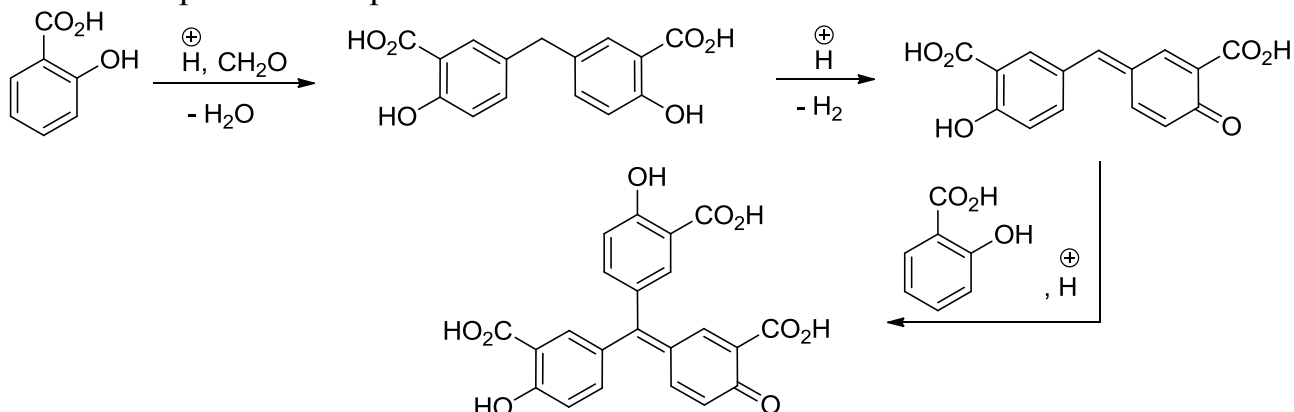
2. Розчин зливають в іншу пробірку і додають до нього 2 мл спирту і 2 мл концентрованої мінеральної кислоти: розчин має запах етилацетату.



3. До отриманого осаду додають 1–2 краплі розчину хлориду окисного заліза: з'являється фіолетове забарвлення.



4. 0.2 г препарату поміщають у фарфорову чашку, додають 0.5 мл концентрованої мінеральної кислоти, перемішують і вносять 1-2 краплі води: відчувається запах оцтової кислоти. Потім додають 1–2 краплі формаліну: з'являється рожеве забарвлення.



#### Домішка вільної саліцилової кислоти

1. Наважку порошку розтертих таблеток, відповідну 0.3 г ацетилсаліцилової кислоти, розчиняють у 5 мл спирту і додають 25 мл води (дослідний розчин).

2. В один циліндр поміщають 15 мл цього розчину, в інший – 15 мл того ж розчину, 0.5 мл 0.01%-го водного розчину саліцилової кислоти, 2 мл спирту і доводять водою до 15 мл (еталонний розчин).

3. В обидва циліндри додають по 1 мл кислого 0.2%-го розчину залізоамонійних галунів.

Забарвлення досліджуваного розчину не повинне бути інтенсивніше за еталонний розчин (не більше 0.05% у препараті). Вміст вільної саліцилової кислоти має бути відповідно не більше 0.00062 г або 0.00125 г, у розрахунку на середню вагу однієї таблетки.

## II. Кількісне визначення.

Близько 0.3 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток збовтують з 10 мл нейтралізованого за фенолфталеїном спирту протягом 10 хв. Потім рідину охолоджують до 8–10°C і титрують з тим же індикатором 0.1 н розчином їдкого натру до рожевого забарвлення.

1 мл 0.1 н розчину їдкого натру відповідає 0.01802 г  $C_9H_8O_4$ , якої відповідно повинно бути 0.238–0.262 г або 0.475–0.525 г з розрахунку на середню вагу однієї таблетки.

Вміст ацетилсаліцилової кислоти ( $X$ , г) у таблетках розраховують за формулою

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot b}{a},$$

де:  $V$  – об'єм стандартного розчину (0.1 н NaOH), витраченого на титрування, мл;

$a$  – маса наважки порошку, взятого для визначення (0.3 г);

$b$  – середня маса порошку, г;

$K$  – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;

$T$  – титр стандартного розчину за речовиною, яку титрують.

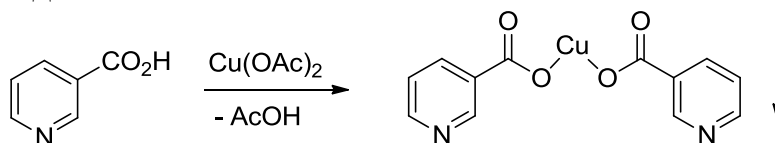
## Лабораторна робота 4. Фармакопейний аналіз нікотинової кислоти в таблетках (Tabulettae Acidi nicotinicі 0.5)

**Органолептичний контроль:** таблетки білого кольору, без запаху.

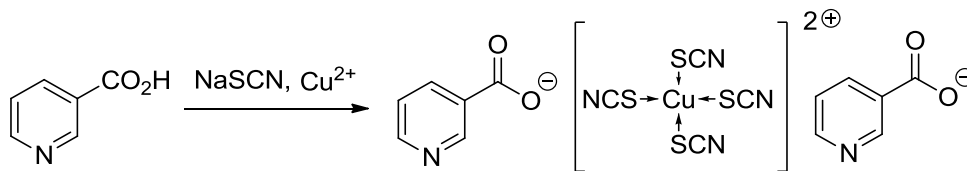
Хід роботи

### Ідентифікація (якісні реакції).

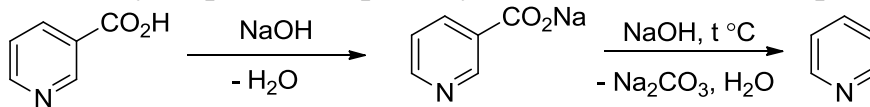
1. Реакція з ацетатом міді. Унаслідок нагрівання нікотинової кислоти з розчином оцтової кислоти міді утворюється погано розчинний синій осад мідної солі нікотинової кислоти. 5–10 мг нікотинової кислоти розчиняють у процесі нагрівання в 10–20 краплях 10%-го розчину оцтової кислоти. До нагрітого до кипіння розчину додають такий же об'єм 5%-го розчину ацетату міді. Рідина стає мутною, забарвлюється в блакитний колір, а після відстоювання випадає синій осад нікотинату міді.



2. Утворення комплексної солі нікотинової кислоти. У результаті додавання до 10 мл розчину препарату (1:100) 0.5 мл розчину міді сульфату і 2 мл розчину роданіду амонію спостерігається зелене забарвлення.



3. Реакція виявлення піридинового ядра в нікотинівій кислоті. Під час нагрівання нікотинової кислоти з гідроксидом натрію відбувається її декарбоксілювання з утворенням піридину, який має доволі неприємний запах.



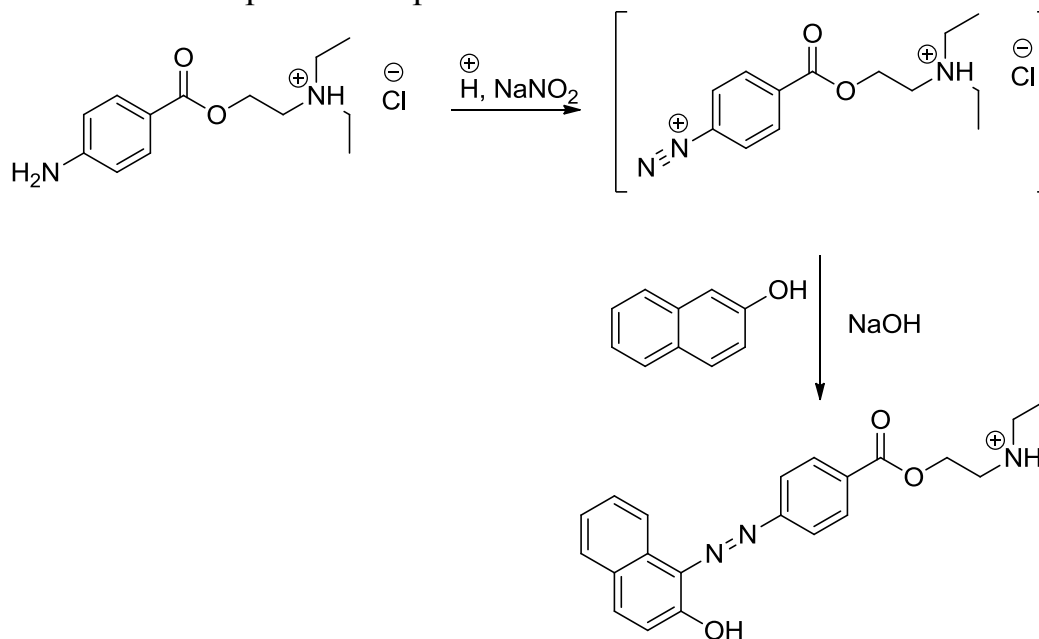
### Лабораторна робота 5. Фармакопейний аналіз розчину новокаїнамідів (Solutio Novocaini pro injectionibus 0.5%)

**Органолептичний контроль:** безбарвна, прозора рідина без запаху.

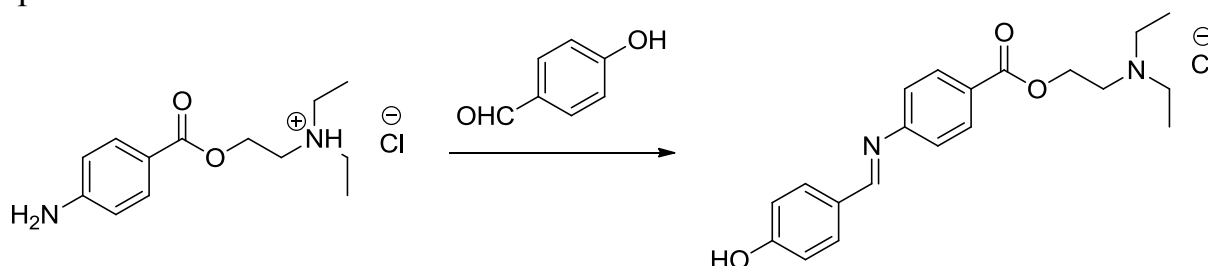
Хід роботи

#### I. Ідентифікація (якісні реакції).

1. До 4–5 крапель розчину додають 5–6 крапель розведеної мінеральної кислоти, 2–3 краплі розчину натрію нітриту і збовтують, в отриманий розчин вносять до 1–2 мл лужного розчину  $\beta$ -нафтолу; утворюється оранжево-червоний осад. У результаті додавання 1–2 мл 95%-го етанолу осад розчиняється і з'являється вишнево-червоне забарвлення.

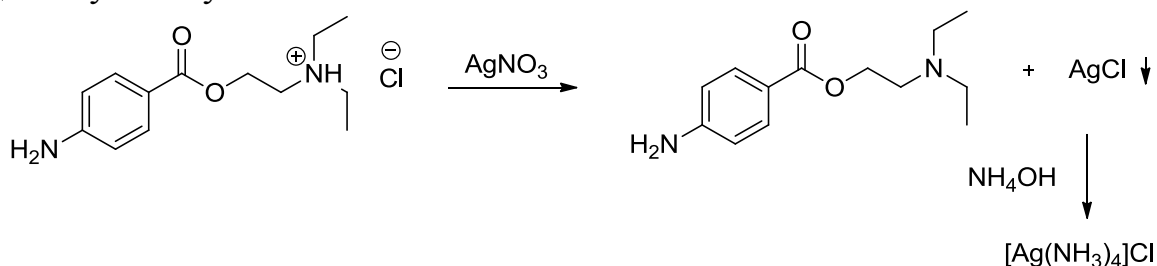


2. На смужку газетного паперу наносять 1 краплю досліджуваного розчину, 1 краплю мінеральної розведеної кислоти, з'являється яскраво-оранжеве забарвлення.





3. До 1–2 краплі досліджуваного розчину додають 1–2 краплі азотної кислоти та 2–3 краплі розчину срібла нітрату; утворюється білий осад, розчинний у надлишку аміаку.



## II. Кількісне визначення.

### Нітриметричний метод

До 2 мл досліджуваного розчину додають 2–3 мл води, 1 мл розведеної хлористоводневої кислоти, 0.2 г калію броміду, 2 краплі тропеоліну ОО, 1 краплю метиленового синього і за 18–20°C повільно титрують 0.1 М розчином нітриту натрію, додаючи його на початку титрування по 0.2–0.3 мл з інтервалом 1 хв, а в кінці (за 0.1–0.2 мл від еквівалентної кількості) по 1–2 краплі з інтервалом 1 хв до зміни червоно-фіолетового забарвлення на блакитне.

Вміст новокаїнамідів ( $X$ , г) у розчині розраховують за формулою

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T}{a},$$

де:  $V$  – об'єм стандартного розчину (0.1 М  $\text{NaNO}_2$ ), витраченого на титрування, мл;

$a$  – об'єм розчину, взятого для визначення (2 мл);

$K$  – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;

$T$  – титр стандартного розчину за речовиною, яку титрують.

### Алкаліметричний метод

До 5 мл досліджуваного розчину додають 3–4 мл нейтралізованої за фенолфталеїном суміші спирту з хлороформом (1:2), 3–5 крапель розчину фенолфталеїну і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду, збовтуючи все до слабо-рожевого забарвлення водного шару.

Вміст новокаїнамідів ( $X$ , г) у розчині розраховують за формулою

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T}{a},$$

де:  $V$  – об'єм стандартного розчину (0.1 М  $\text{NaOH}$ ), витраченого на титрування, мл;

$a$  – об'єм розчину, взятого для визначення (5 мл);

$K$  – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;

$T$  – титр стандартного розчину за речовиною, яку титрують.

## Лабораторна робота 6. Фармакопейний аналіз розчину анальгіну (Solutio Metamizole sodium pro injectionibus 1%)

**Органолептичний контроль:** безбарвна (слабо-жовта) рідина без запаху.

## Хід роботи

### I. Ідентифікація (якісні реакції).

1. Розчин на графітовому стержні вносять у безбарвне полум'я пальника; полум'я забарвлюється в жовтий колір.

2. До 0.2 мл розчину додають 5 мл 95%-го спирту, 0.5 мл розведеної мінеральної кислоти та 5 мл 0.1 М розчину калію йодату, розчин забарвлюється в малиновий колір.

3. До декількох крапель розчину додають 2–3 краплі розведеної мінеральної кислоти і розчину хлораміну, з'являється темно-синє забарвлення, яке змінюється на зелене, а потім жовте.

4. До 5–10 крапель розчину додають 2–3 каплі розчину хлориду (III) заліза, з'являється темно-синє забарвлення, яке змінюється на рожеве, а потім жовте.

### II. Кількісне визначення.

#### Йодометричний метод

До 2 мл розчину додають 0.5 мл 95%-го етанолу й після перемішування – 0.5 мл розведеної мінеральної кислоти, швидко титрують, постійно перемішуючи, 0.1 М розчином йоду до появи жовтого забарвлення, що не зникає протягом 30 с.

Вміст анальгіну ( $X$ , г) у розчині розраховують за формулою

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T}{a},$$

де:  $V$  – об'єм стандартного розчину (0.1 М  $I_2$ ), витраченого на титрування, мл;

$a$  – об'єм розчину, взятого для визначення (2 мл);

$K$  – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;

$T$  – титр стандартного розчину за речовиною, яку титрують.

## Список рекомендованої літератури

- Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм [Текст] / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Т.А. Кошет. – К.: Здоров'я, 1976. – 246 с.
- Державна фармакопея України [Текст] / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопей. центр». – 1-ше вид. – Х.: Рірег, 2001. – 556 с.
- Державна фармакопея України [Текст] / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопей. центр». – 1-ше вид. – Х.: Рірег, 2004. – Доповнен. 1. – 520 с.
- Методы анализа лекарств [Текст] / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко. – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
- Фармакологія [Текст] : підручник / за ред. І. С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.
- Фармацевтична хімія [Текст] : навч. посіб. / за заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова кн., 2006. – 552 с.
- Фармацевтический анализ лекарственных средств [Текст] / под общ. ред. В.А. Шаповаловой. – Х.: ИМП «Рубікон», 1995. – 400 с.
- Шаповалов, В. А. Физико-химические методы анализа лекарственных средств [Текст] : учеб. пособие для студ. вузов / В.А. Шаповалов, В.П. Черных, С.Н. Коваленко. – Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. – 256 с.

## Зміст

Вступ.....	3
1. Загальна фармакологія.....	4
1.1. Фармакологія як наука .....	4
1.2. Фактори впливу лікарської речовини на систему «організм - лікарська речовина» .....	5
1.3. Фактори впливу організму на систему «організм – лікарська речовина».....	8
1.4. Вплив навколишнього середовища на взаємодію організму та лікарської речовини .....	10
2. Фармакокінетика .....	12
2.1. Головні поняття фармакокінетики.....	12
2.2. Шляхи введення лікарської речовини в організм .....	14
2.3. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.....	17
2.4. Абсорбція лікарської речовини в організмі .....	17
2.5. Розподіл лікарської речовини в органах і тканинах .....	20
2.6. Біотрансформація лікарської речовини в організмі .....	21
2.7. Виведення лікарської речовини з організму .....	23
3. Лабораторні роботи.....	24
Лабораторна робота 1. Якісний та кількісний аналіз лікарської форми, що містить: аскорбінову кислоту (Acidi ascorbinici 0.1) та глюкозу (Glucosi 0.5)	24
Лабораторна робота 2. Якісний та кількісний аналіз лікарської форми, що містить: глютамінову кислоту (Acidi glutaminici 0.1) та цукор (Sacchari ana 0.2).....	28
Лабораторна робота 3. Фармакопейний аналіз ацетилсаліцилової кислоти в таблетках (Tabulettae Acidi acetylsalicylici 0.25 aut 0.5) .....	28
Лабораторна робота 4. Фармакопейний аналіз нікотинової кислоти в таблетках (Tabulettae Acidi nicotinicici 0.5) .....	30
Лабораторна робота 5. Фармакопейний аналіз розчину новокаїнамідру (Solutio Novocaini pro injectionibus 0.5%) .....	31
Лабораторна робота 6. Фармакопейний аналіз розчину анальгінру (Solutio Metamizole sodium pro injectionibus 1%).....	32
Список рекомендованої літератури.....	34

Темплан 2014, поз. 21

Навчальне видання  
Ярослав Сергійович Бондаренко  
**Посібник до вивчення курсу**  
**«Фармакологія і фармакокінетика»**

Редактор А.Я. Пашенко  
Техредактор Л.П. Замятіна  
Коректор А.Я. Пашенко

---

Підписано до друку 28.02.14. Формат 60x84/16. Папір друкарський.  
Друк плоский. Ум. друк. арк. 2.0. Ум. фарбовідб. 2.0. Обл.-вид. арк. 2.6.  
Тираж 100 пр. Зам. №

---

РВВ ДНУ, просп. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010.  
Друкарня «Ліра», пл. Десантників, 1, м. Дніпропетровськ, 49038.  
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру  
Серія ДП № 14 від 13.07.2000 р.