

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени Н.И. Пирогова
Минздрава России**

**СБОРНИК МЕТОДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПО
ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ
ЦТПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
«Биофармация как наука и прикладная область знаний»**

(Ознакомительный уровень)

Направленность:
естественнонаучная
Возраст обучающихся –
13 - 18 лет
Срок реализации программы –
36 часа

Разработчик:
Сепп Владислав
Валентинович

Москва

Пояснительная записка

Программа реализуется в рамках медико-инженерной направленности на базе центра технологической поддержки образования РНИМУ им Н.И.Пирогова.

Актуальность и педагогическая целесообразность.

Биофармацевтические исследования – одни из наиболее современных и востребованных в современной фармацевтической науке и практике, они являются неотъемлемой частью процедуры создания новых лекарственных средств, установления эквивалентности и взаимозаменяемости лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке.

Знакомство школьников с данным направлением фармации способствует формированию современной системы представлений о фармации как комплексе научно-прикладных дисциплин, позволяет определить роль биофармацевтических изысканий в решении задач создания и экспертизы лекарственных средств, позволяет развивать в школьниках навыки исследователя и способствует профориентации.

Цель – изучение общих подходов и специфических методов биофармации, применяемых для проведения биофармацевтических исследований, с дальнейшей расшифровкой и интерпретацией результатов.

1.1 Планируемые результаты.

1. Знать:

- Основы биофармацевтического подхода к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств;
- Методы биофармацевтической оценки качества лекарственных средств и фарм. субстанций;

- Влияние фармацевтических факторов на эффективность и безопасность лекарственных средств.

2. Уметь:

- Определять актуальный для конкретного лекарственного средства комплекс фармацевтических факторов;

- Подбирать оптимальные методики биофармацевтических исследований

1.2 Категория обучающихся/слушателей: 13 – 18 лет

1.3 Форма обучения: очная.

1.4 Срок освоения (трудоемкость) программы: 36 часа.

1.5 Форма и режим занятий. Занятия проходят 2 раза в неделю по 2 ак/ч. Во время занятий предусмотрен 15 минутный перерыв на отдых, проветривание лаборатории.

1.6 Количество обучающихся в группе: не более 40 человек.

1.7 Срок реализации программы: сентябрь – декабрь 2021 г.

Раздел 2. «Содержание программы»

2.1 Учебный (тематический) план

№ п/п	Название раздела, темы	Количество часов			Формы аттестации (контроля) по разделам
		Всего	Теоретических	Практических	
1	Биофармация – область научно-прикладных знаний, предпосылки формирования	4	4	0	Анкетирование
2	Общие подходы и методологические основы биофармацевтических исследований лекарственных средств и фарм. субстанций	6	2	4	Беседа, опрос
3	Адаптация аналитических методов и методик для решения задач биофармации	4	2	2	Беседа, опрос
4	Биофармацевтические исследования <i>in vivo</i>	4	2	2	Беседа, опрос
5	Биофармацевтические исследования <i>in vitro</i>	6	2	4	Показ
6	Фармацевтические факторы и прогнозирование ключевых характеристик лекарственных средств при их разработке	8	4	4	Самостоятельное проведение исследования
7	Итоговое занятие	4	2	2	Беседа, опрос
	Итог	36	18	18	

2.2 Содержание учебно-тематического плана

Тема 1. Биофармация – область научно-прикладных знаний, предпосылки формирования.

Тема 2. Общие подходы и методологические основы биофармацевтических исследований лекарственных средств и фарм. субстанций.

Тема 3. Адаптация аналитических методов и методик для решения задач биофармации.

Тема 4. Биофармацевтические исследования *in vivo*.

Тема 5. Биофармацевтические исследования *in vitro*.

Тема 6. Фармацевтические факторы и прогнозирование ключевых характеристик лекарственных средств при их разработке.

Тема 5. Итоговое занятие.

Раздел 3. «Формы аттестации и оценочные материалы»

В конце каждой темы проводится проверка знаний в форме короткого опроса и/или беседы, позволяющего выявить усвоение материала обучающимися. Вопросы, которые возникают у обучающихся в процессе обучения, выносятся на общее обсуждение также в диалоговой форме разбора материала. В качестве проверки используются различные формы подведения итогов: проведение внутренних соревнований между обучающимися учебных групп.

Раздел 4. «Организационно - педагогические условия реализации программы»

4.1 Учебно-методическое и информационное обеспечение программы.

Для успешного проведения занятий очень важна подготовка к ним, заключающаяся в планировании работы, подготовке материальной базы

и самоподготовке педагога. В этой связи продумывается вводная, основная и заключительная части занятий; просматривается необходимая литература, отмечаются новые термины и понятия, которые следует разъяснить обучающимся, выделяется теоретический материал, намечается содержание беседы или рассказа, подготавливаются наглядные пособия для постановки опыта, а также подбирается соответствующий дидактический материал.

4.2. Материально-технические условия реализации программы.

Для проведения занятий необходимо достаточно просторное помещение, которое должно быть хорошо освещено и оборудовано необходимой мебелью: столы, стулья, шкафы – витрины для хранения материалов, специального инструментария, а также необходимое аналитическое оборудование.

Для реализации программы необходимы:

1. Образцы анализируемых лекарственных средств и фармацевтических субстанций.
2. Миницентрифуга.
3. Компьютеры.
4. Системное программное обеспечение (Windows).
5. Программное обеспечение для проектной деятельности (Microsoft Office).
6. Принтер.
7. Картридж, бумага.
8. Проектор мультимедийный.
9. Экран для проектора.
10. Сканер.
11. Термостат.
12. Вортекс (для перемешивания).
13. Пипетки-дозаторы для определенного объема.
14. Пипетки-дозаторы переменного объема.
15. Расходные материалы: носики, пробирки, перчатки.

16. Набор реактивов для анализа образца методом ВЭЖХ.
17. Амплификатор.
18. Система детекции результатов ВЭЖХ.
19. Спектрофотометр.
20. Тестер «Растворение»
21. Тестер «Распадаемость таблеток»
22. Микроскоп

Биофармация – что это?

Что и как влияет на безопасность лекарственных средств?



1

Определение

•**Биофармация** - наука, которая изучает зависимость терапевтического действия лекарственных препаратов на организм от разных факторов (фармацевтических, биохимических и др.).

•Биофармация – это наука, изучающая комплекс зависимостей, связывающих между собой лекарственной средство и терапевтический эффект лекарственного средства.



2

Термин «биофармация»

- Основоположником биофармации считается американский ученый Вагнер, благодаря работам которого был принят термин «биофармация», который используется в большинстве европейских стран как эквивалент английского слова «biofarmaceutics».
- Сам термин «биофармация» появился впервые в научной фармации США в 60-х годах XX века и вскоре получил общее международное признание.



3

Возникновение биофармацевтической науки

Возникновение биофармации было подготовлено всем путем постепенного развития фармации, медицины, химии и биологических наук. Появилась она после установления фактов терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, то есть лекарственных препараты одного соединения, но приготовленные разными фармацевтическими предприятиями, отличались терапевтической эффективностью. Это было обусловлено рядом причин: степенью измельчения лекарственных веществ, подбором вспомогательных веществ и расхождением технологических процессов, так называемых фармацевтических факторов. В специальной литературе термин **«фармацевтические факторы»** получил распространение, в первую очередь, в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существовании зависимости между эффективностью лекарственных препаратов и методами их получения.



4

Возникновение биофармацевтической науки

- В 1969 г. профессор Джон Вагнер предложил оценивать величину площади под фармакокинетической кривой как показатель биоэквивалентности лекарственных препаратов, но его предложение было проигнорировано, поскольку проблема еще была не видна и не предполагалось, что подобные исследования необходимы. Однако исследования дигоксина, проведенные впоследствии профессором Д. Вагнером, показали несоответствия препаратов разных производителей. В результате стало ясно, что биоэквивалентность – важный показатель эффективности и безопасности лекарственных препаратов.
- С открытием терапевтической неэквивалентности непатентованных лекарственных средств, после 1962 г. для всех генериков (появившихся на рынке с 1938 г.) потребовалось подтверждение их эффективности и эквивалентности установленному бренду. Естественно, не все компании-производители генериков сразу согласились с необходимостью проведения дополнительных токсикологических и клинических исследований своей продукции, начались судебные разбирательства; внедрение в практику политики обязательной оценки абсорбции и эквивалентности лекарственных препаратов встречало сопротивление.

5

Задачи биофармации

1. разработка теоретических основ биофармацевтического скрининга (поиск новых оптимальных ЛФ - создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность действующих веществ).
2. изучение влияния фармацевтических и других факторов на процессы высвобождения, всасывания и выведения лекарственных веществ;
3. изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;
4. изучение механизмов биофармацевтических процессов, которые происходят при взаимодействии ЛВ в ГЛС, а также в живом организме - с белками и липидами мембран разных клеток;
5. разработка высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях животных;
6. поиск новых модуляторов биодоступности;
7. изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов.

6

Биофармация

Позволяет выяснить оптимальные пути введения лекарственных веществ в организм

Облегчает определение рациональных дозировок лекарственных веществ для использования их в лечебной практике

Облегчает и ускоряет направленный поиск новых препаратов с желаемыми закономерностями распределения в организме, а в некоторых случаях и с более высокой или более широкой активностью

Позволяет обосновать применение фармацевтических факторов в производстве



7

Определения

Эффективное вещество — биологически активная часть лекарственного препарата, несущая ответственность за терапевтический эффект.

Эффективность — способность лекарственного вещества или лекарственного препарата достигать требуемого эффекта.

Клинические факторы — факторы, которые возникают в процессе фармакотерапии в клинических условиях (выбор схемы дозирования, время приема лекарственного препарата, побочные явления, взаимодействие одновременно или последовательно вводимых лекарственных веществ, прикованность больного к постели, физическая активность, серьезность заболевания, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечной деятельности и т. д).



8

Эквивалентность — соответствие количества лекарственного вещества (средства) или лекарственного препарата обозначенному в аналитической нормативной документации или идентичность эффекта исследуемого средства препарату сравнения.

Фармацевтический эквивалент — это лекарственный препарат, содержащий одинаковое количество терапевтически аналогичного вещества в определенной лекарственной форме и отвечающий требованиям, которые определяются технологическими нормами.

Клинический эквивалент — эквивалент лекарственного препарата, который после применения одинаковых доз дает одинаковый терапевтический эффект, проверенный на каком-либо симптоме или на лечении болезни.

Биоэквивалентность — эквивалент лекарственных препаратов, приготовленных разными производителями или тем же заводом, но разных серий, после введения которых в одинаковой лекарственной форме одним и тем же пациентам в одинаковых дозах, проявляется одинаковый биологический (терапевтический) эффект.

Терапевтическая неэквивалентность — неравенство терапевтического действия у тех же лекарственных препаратов в одинаковых дозах, приготовленных разными производителями или тем же заводом, но разных серий.

9

Методы доказательства эквивалентности генерических ЛС:

- **1. Исследования in vivo (предрегистрационные клинические исследования):**
- сравнительные фармакокинетические исследования (измеряется концентрация действующего вещества и / или его метаболита (ов) в доступной биологической жидкости, а именно: крови, плазме, сыворотке или моче для получения фармакокинетических показателей t_{max} , AUC_t и C_{max} , отражающих системное действие);
- сравнительные фармакодинамические исследования с участием человека;
- сравнительные клинические исследования.
- **2) Сравнительные исследования in vitro (БСК).**



10

• Факторы, определяющие взаимодействие ЛС и организма



Фармацевтические факторы (биофармация)	Физиологические и биохимические факторы (фармакокинетика)
1. Выбор химического состояния ФС	1. Установление точной дозировки
2. Выбор физического состояния ФС	2. Влияние одновременно принятых медикаментов
3. Влияние вспомогательных веществ	3. Возраст, пол, состояние организма и др.
4. Выбор лекарственной формы	
5. Выбор пути введения ЛС	
6. Влияние фармакофизиологических факторов	

Полное представление о взаимосвязях между ЛП и лечебным эффектом



11

Фармацевтические факторы

- 1. химическая модификация ЛВ (соль, кислота, наличие эфирных связей, комплексные соединения);
- 2. физико-химические свойства, состояние лекарственного вещества (форма кристалла, размеры частиц, наличие или отсутствие заряда на их поверхности и т.д.), полиморфные формы;
- 3. вспомогательные вещества, их природа, количество;
- 4. вид лекарственной формы и пути введения;
- 5. фармацевтическая технология получения лекарственной формы.



12

Физическое состояние лекарственного вещества

Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:

Степень измельчения (дисперсность) лекарственных веществ;

Полиморфизм лекарственных веществ;

Агрегатное состояние (аморфность, кристаллическая, форма и характер кристаллов), рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления.

Поверхностные свойства лекарственного вещества

Степень чистоты (вид и количество загрязнений, в том числе наличие микроорганизмов, аллергенов, которые связывают вещества и др.).



Полиморфизм (от гр. слов «поли» - много, «морфе» - форма) - это свойство химического вещества образовывать в различных условиях кристаллизации кристаллы, которые отличаются один от второго классом симметрии или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами.

Как известно, полиморфные модификации образуют много химических и, в том числе, лекарственных вещества. Со времени открытия полиморфизма углерода Дэви (1809) (графит, уголь и алмаз) обстоятельно изученные переходы одних полиморфных модификаций в других. При этом подчеркивается, что химический состав остается неизменным, что и принимается в основном за оценку качества. Обзор работ из исследования полиморфизма в лекарственных веществах приведен в работах Тенцовой, Халеблейна, Буше, Халабала.



Образование разных полиморфных модификаций может происходить и в жидких, и в мягких лекарственных формах. Это наблюдается: при замене растворителей; при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы разных вспомогательных веществ; при сушении, очистке, приготовлении лекарственных препаратов и в процессе их хранения.

Явление полиморфизма среди лекарственных веществ особенно распространено среди салицилатов, барбитуратов, сульфаниламидов, гормональных средств. Для большинства модификаций не существует специальных названий и их помечают буквами или цифрами I, II, III и т. д.

Химическая модификация

Под словом простая химическая модификация лекарственных средств понимают, когда одно и то же вещество может быть использовано в качестве лекарственного средства в разных химических соединениях (соль, основа, кислота, эфир, комплексное соединение и др.), в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

Например: новокаин - основа и соль новокаина гидрохлорид; кодеин - основа и кофеин - основа и кофеин-бензоат натрия - соль.

Вспомогательные вещества

- Вспомогательные вещества бывают естественного, синтетического и полусинтетического происхождения. При приготовлении лекарственных форм они могут выполнять разные функции: растворителей, солюбилизаторов, стабилизаторов, основ, ПАВ, сгустителей, эмульгаторов, консервантов, корригентов, красителей и так далее.
- К таким веществам относятся: крахмал, глюкоза, вода очищенная, спирт этиловый, вазелин, масло, какао-творожок, бентониты, аэросил, парафина, пшеничной муки, полиэтиленоксида, разных производных целлюлозы и др.

На основании биофармацевтических работ было установлено, что вспомогательные вещества - это не индифферентная масса, используемая в чисто технологическом отношении. Они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ под воздействием разных причин и соединений (комплексобразования и адсорбции, молекулярных реакций и так далее), в результате чего может резко изменяться скорость и полнота всасывания лекарственного препарата.

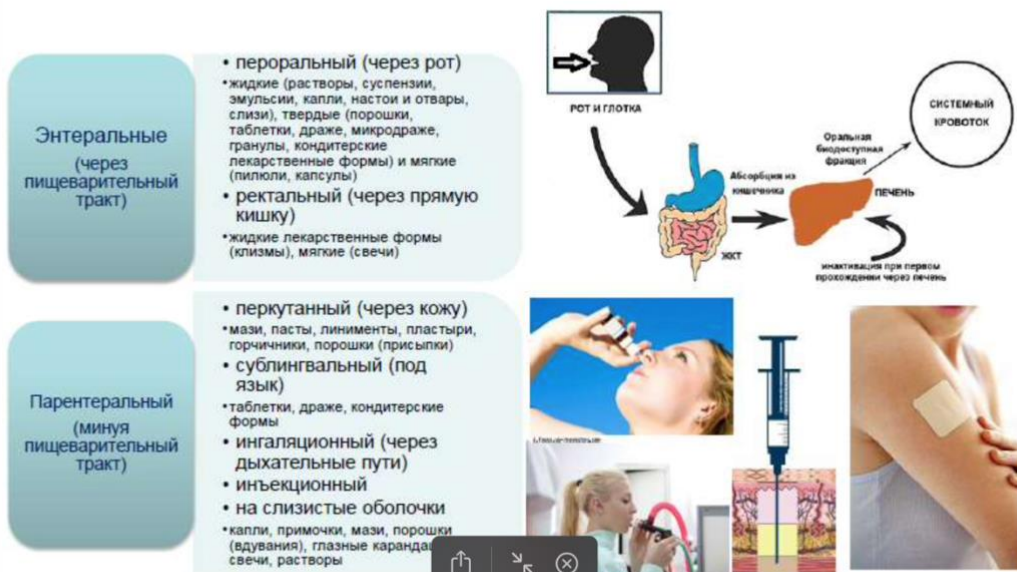
Таким образом, механизм влияния вспомогательных веществ на биодоступность может быть разным.

Классификация ЛФ (в зависимости от пути введения)

- **пероральные** – растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, желе, гранулы, капсулы, микрокапсулы.
- **инъекционные** – растворы, суспензии, эмульсии, порошки, таблетки для растворения и имплантации.
- **ингаляционные** – аэрозоли, инхалеры.
- **интраназальные** – капли, спрей, аэрозоли
- **сублингвальные** – драже, таблетки, капсулы.
- **перкутанные** – мази, кремы, линименты, пасты, пенные и пленкообразующие аэрозоли, пластыри.
- **трансдермальные** – мази, пластыри
- **ректальные** – суппозитории, капсулы, мази, аэрозоли, микроклизмы.
- **вагинальные** – суппозитории, шарики, таблетки, эмульсии, суспензии
- **глазные** – растворы, мази, пленки, карандаши.

19

По способу применения



20

Превращения ЛВ в организме

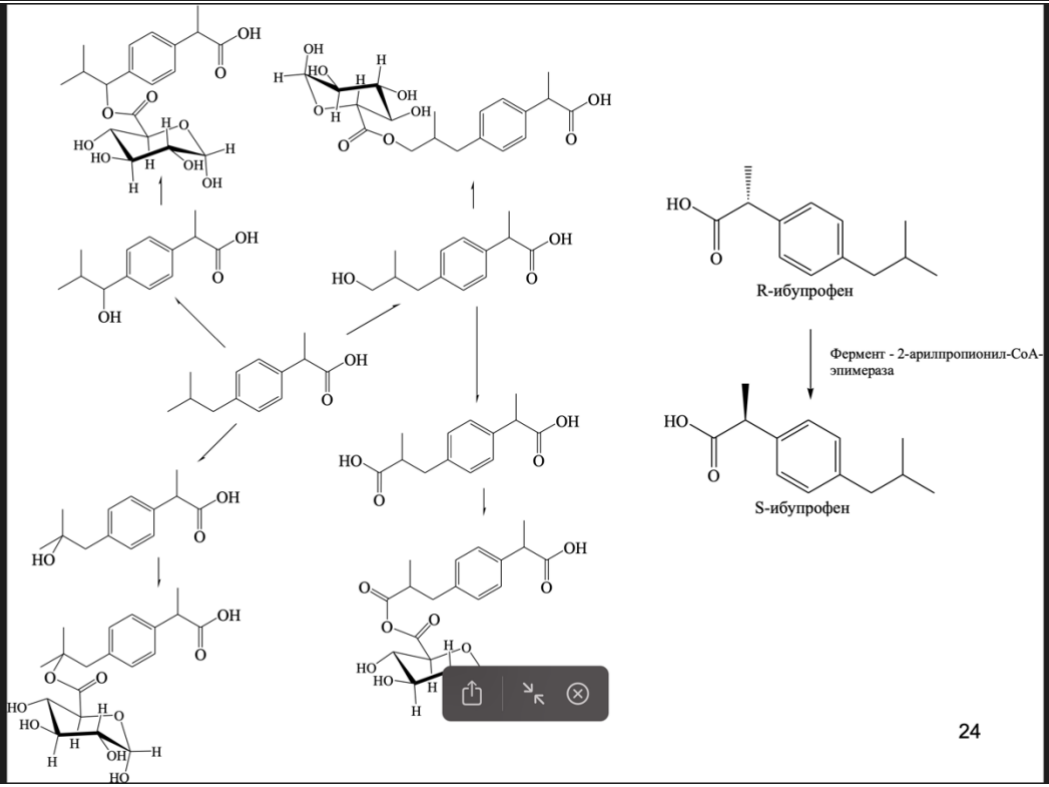
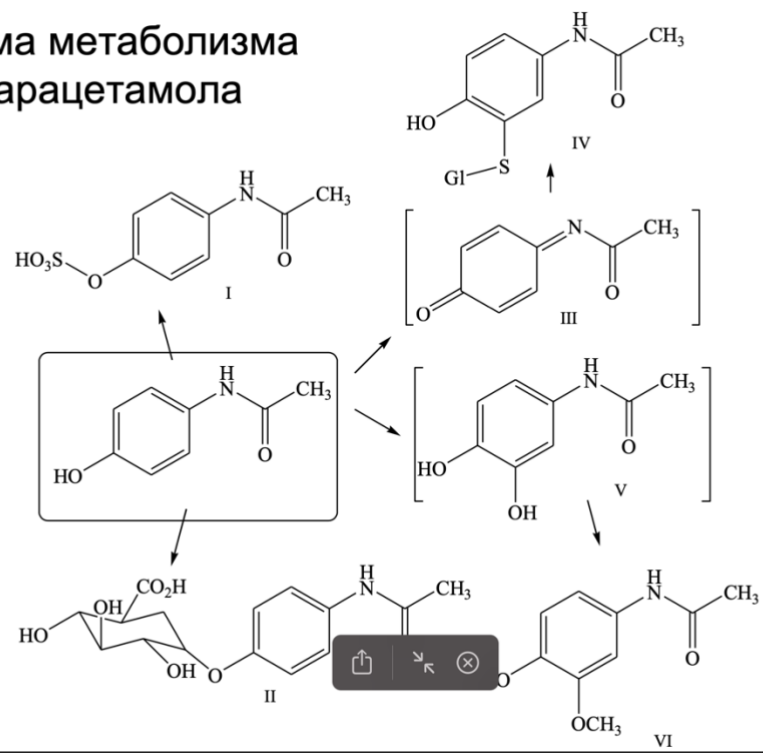
- **Биотрансформация** - комплексный процесс, в котором молекулы лекарственного вещества в процессе биохимических реакций превращаются под действием ферментов (окисление, восстановление, гидролиз, синтетические превращения) в метаболиты.
- **Метаболиты:**
 - – фармакологически активные (понятие «пролекарство»)
 - - фармакологически неактивные
 - - потенциально-токсичные
 - - оптимальные для [неизвестно]

21

Активные метаболиты

Исходное ЛВ	Активный метаболит
Аллопуринол	Аллоксантин
Амитриптилин	Нортриптилин
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота
Бакампициллин	Ампициллин
Фенилбутазон	Оксифенбутазон
Валацикловир	Ацикловир
Дезогестрел	3-кетодезогестрел
Диазепам	Нордiazепам, оксазепам
Дигитоксин	Дигоксин
Кариндациллин	Карбанициллин
Карфенициллин	Карбанициллин
Кларитромицин	14-гидроксикларитромицин
Кодеин	Морфин
Кортизон	Гидрокортизон
Метилдопа	Метилнорадреналин
Пивампициллин	Ампициллин
Преднизон	Преднизолон
Новокаинамид	N-ацетилновокаинамид
Пропранолол	4-оксипропранолол
Спиронолактон	Канренон
Фамцикловир	Пенцикловир
Фенацетин	Ацетаминофен (парацетамол)
Хлордiazепоксид	Нилхлордiazепоксид
Эналаприл	Эналаприлат

Схема метаболизма парацетамола



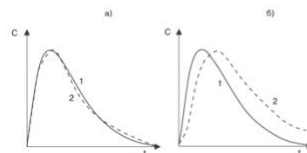
- **Биофармация** - наука, изучающая терапевтическую эффективность лекарственных препаратов в зависимости от физиологического статуса пациента, физико-химических характеристик активных фармацевтических субстанций (ЛВ), вида ЛФ и ее состава, физиологии пути введения и от многофакторного воздействия на активное вещество в процессе производства, хранения, транспортировки и применения лекарственного препарата.



25

Эквивалентность ЛС

Фармацевтическая — полное воспроизведение препаратом-дженериком состава и лекарственной формы оригинального препарата. При этом препараты, имеющие фармацевтическую эквивалентность, могут иметь разную биодоступность, т.е. терапевтические эффекты.



- *Фармакокинетическая* (биоэквивалентность) — сходство фармакокинетических параметров.

- *Терапевтическая* — аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность у препарата-дженерика при фармакотерапии.

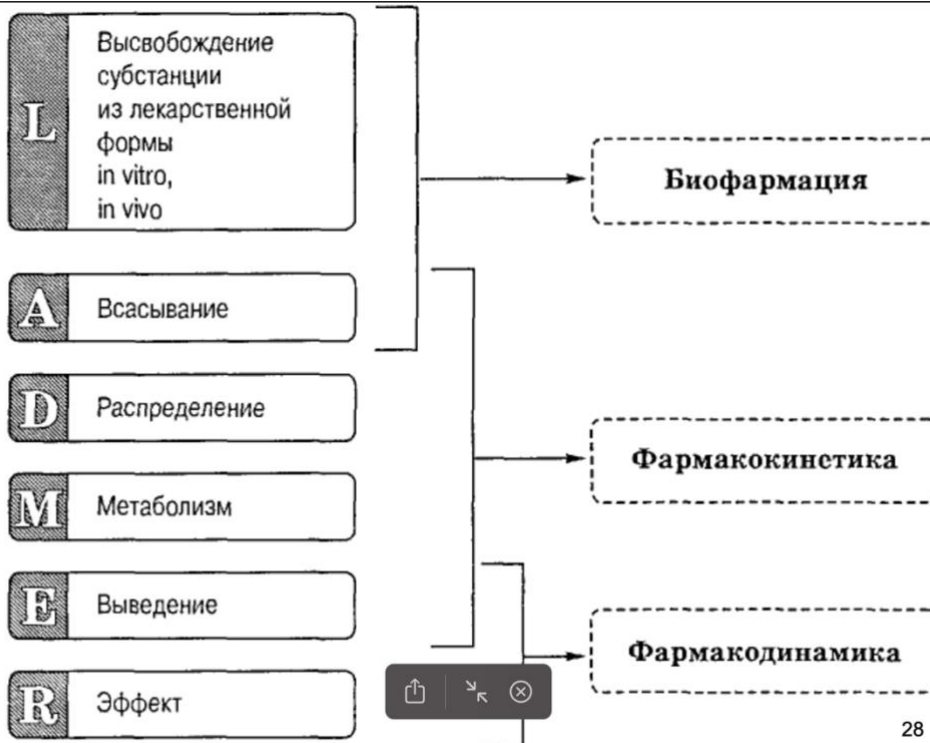
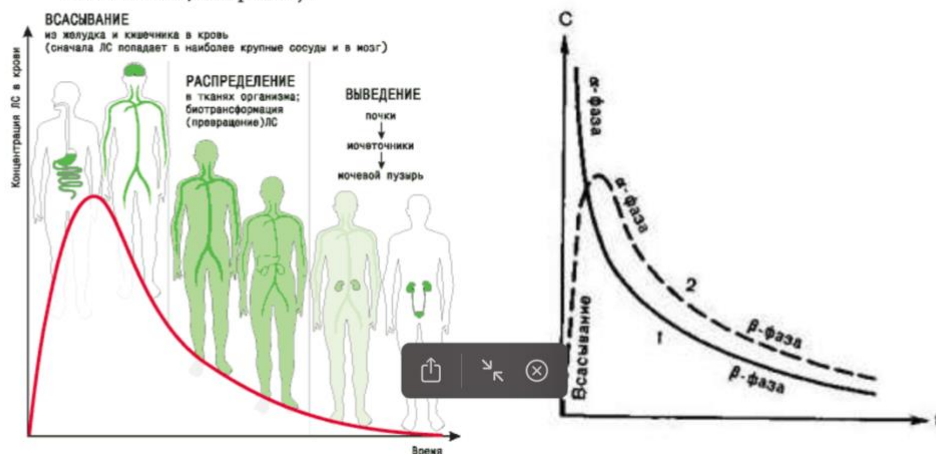


26

Фармакокинетика

Фармакокинетика — описание изменений во времени концентраций введенного лекарственного средства и его метаболитов в организме; охватывает такие транспортные процессы действующего вещества и его метаболитов в организме, как всасывание, распределение, биотрансформация и элиминация.

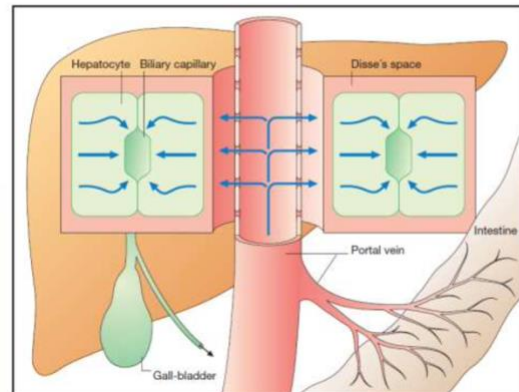
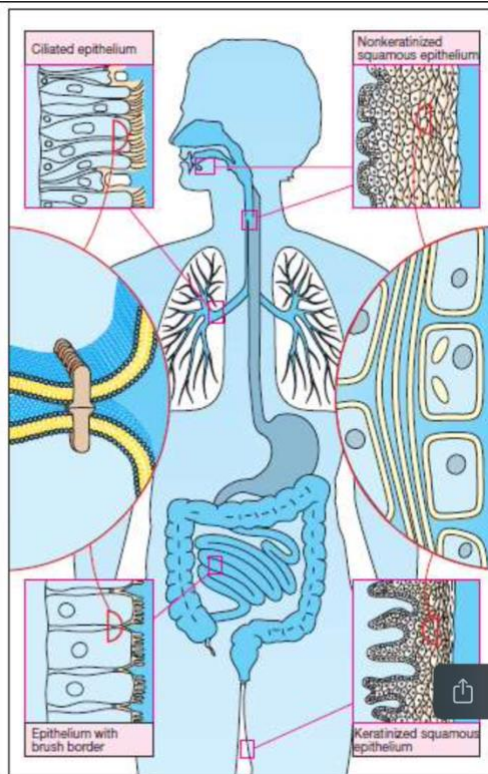
LADMER — общий термин, характеризующий отдельные участки взаимодействия лекарственного средства с организмом (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Response).



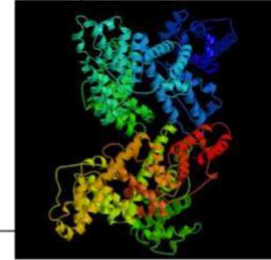
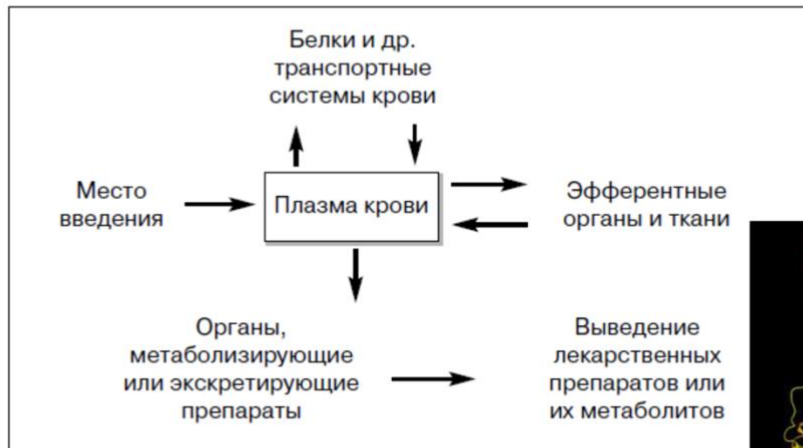


• **Биофармацевтические проблемы**

1. Плохая растворимость ЛВ.
2. Разложение ЛВ (химическая нестойкость).
3. Ферментативное разрушение ЛВ
4. Низкое проникновение через мембраны.
5. Разрушение при прохождении через печень.



Распределение ЛВ в организме



Лекарство + Переносчик

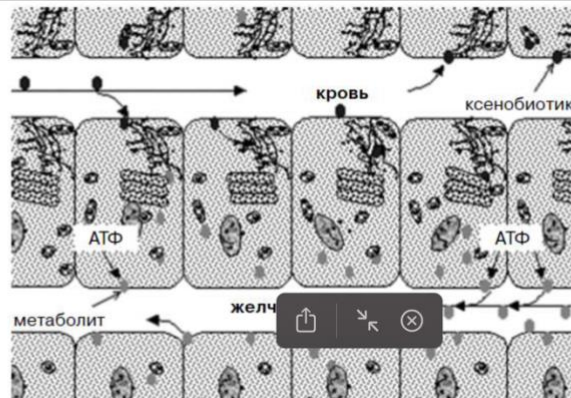
фракция свободного препарата



Комплекс лекарство – переносчик

фракция связанного препарата

Эффект «первого» прохождения через печень



Взаимодействие ЛВ с изоформами CYP450



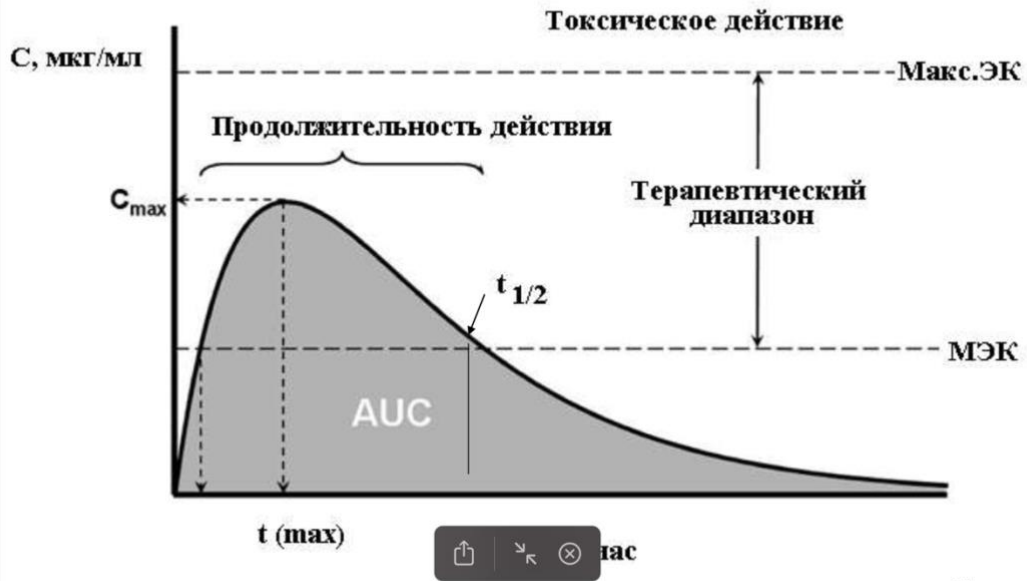
33

Альбумин – основной белок плазмы крови для связывания ксенобиотиков



34

Фармакокинетическая кривая



35

• Фармакокинетические параметры

Биологическая доступность — состояние, позволяющее лекарственному веществу, введенному в организм, достичь места воздействия.

Относительная биодоступность — выраженное в процентах количество лекарственного вещества, высвобожденного из лекарственной формы, которое после введения достигает рецептора в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать биологический эффект.

Абсолютная биологическая доступность — количество лекарственного вещества, введенного в лекарственной форме внутривенно или внутрисосудисто, которое поступает в кровообращение без влияния эффекта первого прохождения через печень (эффект «first pass») или после коррекции на этот эффект, и скорость протекания этого процесса.

Биологическая доступность лекарственных веществ — критерий оценки степени влияния отдельных или суммы фармацевтических факторов на активность лекарственного средства

$$БД = \frac{B}{A} \cdot 100$$

БД — количество всосавшегося лекарственного вещества после назначения;
 А — стандартной лекарственной формы (инъекционного раствора),
 В — исследуемой формы.

36

- **Фармакокинетические параметры**

Дистрибуция — процесс, во время которого распределяется или рассеивается лекарственное вещество из крови в одну или большее число частей, в ткани и органы тела.

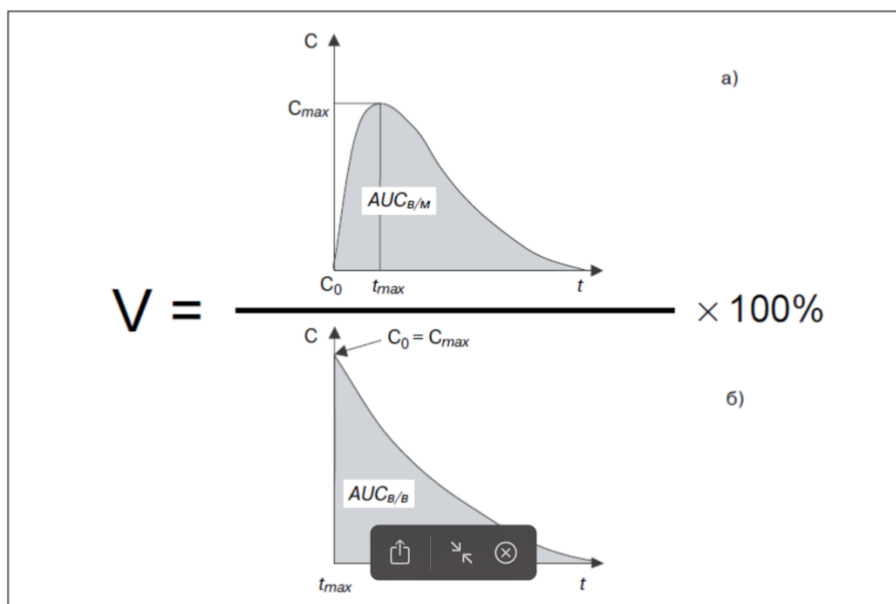
Константа скорости дистрибуции — константа скорости перехода лекарственного вещества из системы кровообращения к какой-либо или к каким-либо частям тела.

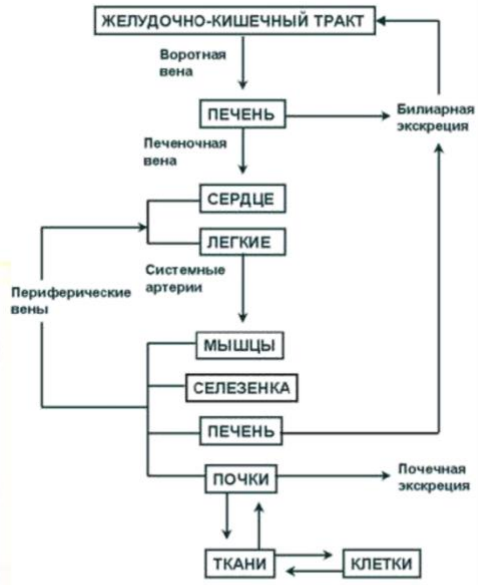
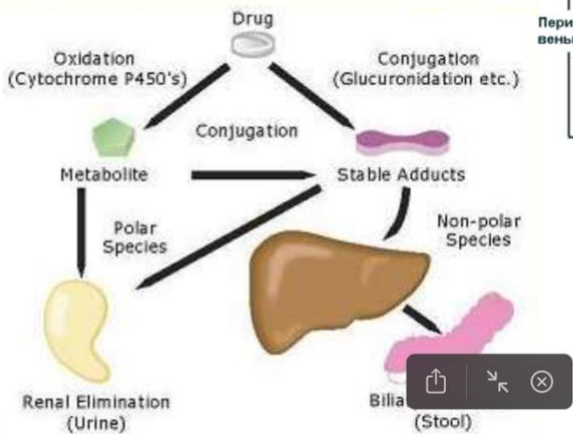
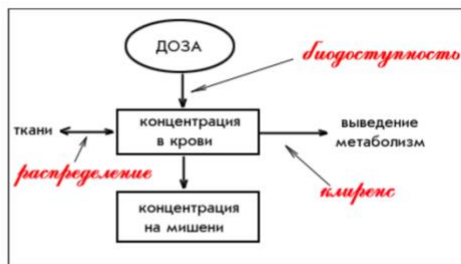
Площадь под фармакокинетической кривой — поверхность, которая в системе координат ограничена отрезком (осью x и кривой), характеризующая концентрацию лекарственного вещества в крови (сыворотке, плазме, моче) в зависимости от времени. Она ограничена во времени или экстраполирована до бесконечности.

Экскреция (выделение) — процесс, во время которого выводится лекарственное вещество (препарат) из системы кровообращения через почки в мочу, через желчь и слюну в кишки и кал, через кожные и потовые железы.



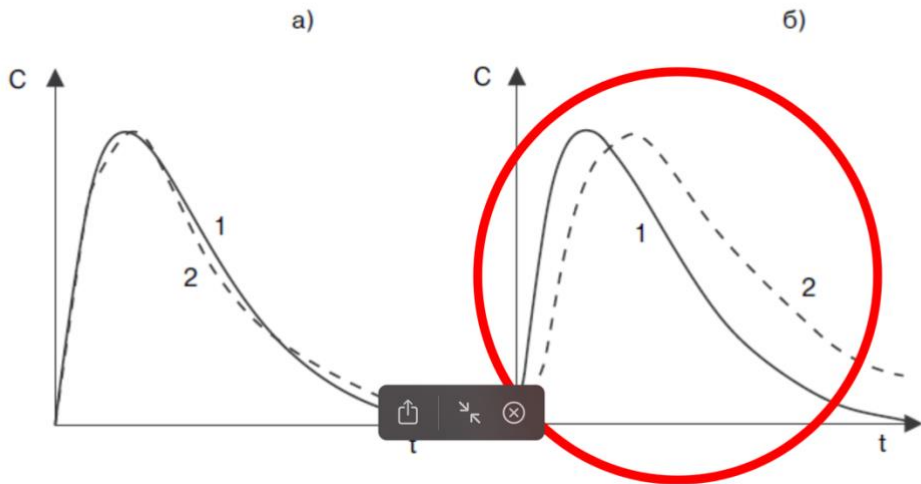
Относительная биодоступность



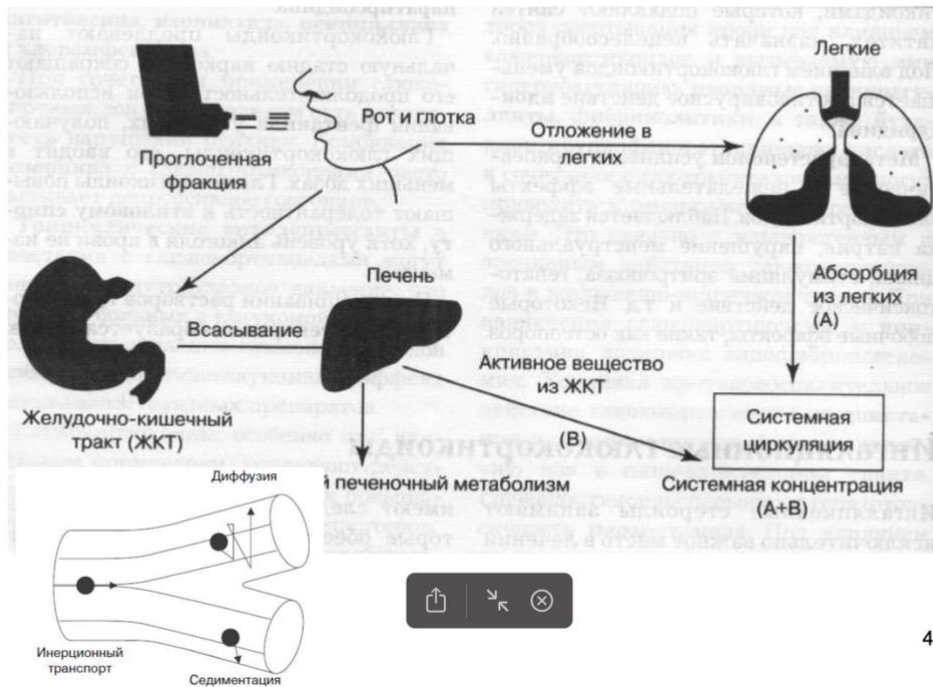


Биоэквивалентность ЛС

- А – биоэквивалентные ЛС
- Б – **бионезэквивалентные ЛС**

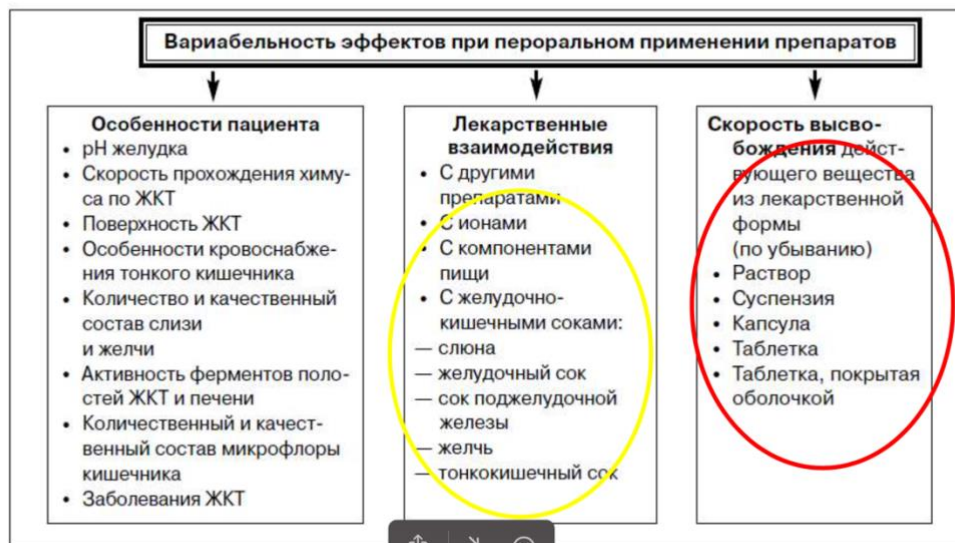


ФК ингаляционных ЛС



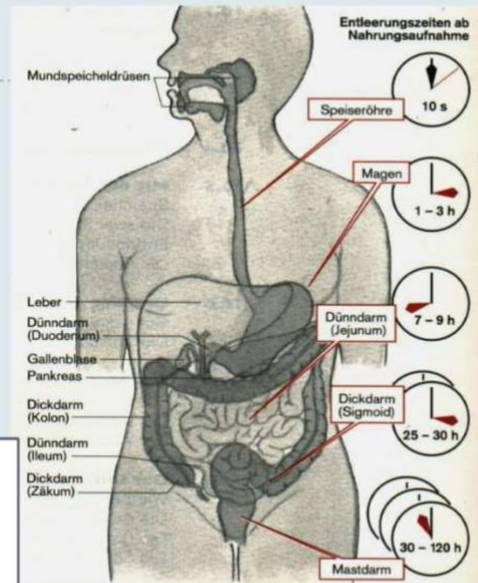
41

Пероральное введение



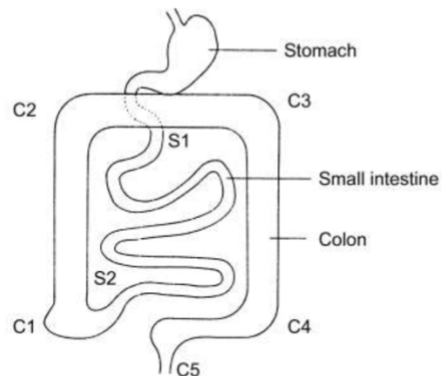
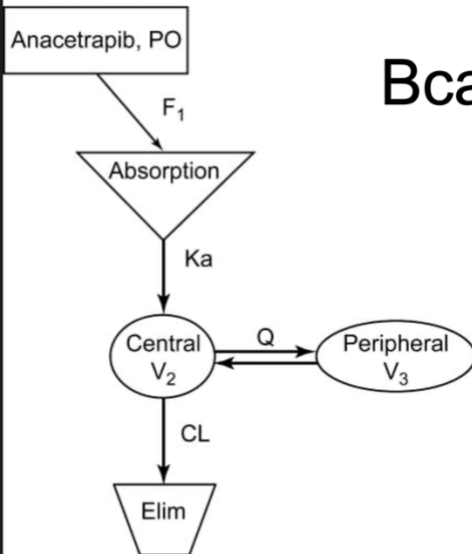
42

Абсорбция	pH
Рот	5.0-8.5
Желудок (пустой)	1.0-1.5
Желудок (наполненный)	3.0-5.0
Тонкий кишечник	6.0-6.5
Толстая кишка	7.0-7.5
Прямая кишка	7.2-7.4



Необходимо знать :
 - для разработки лекарственной формы (ЛФ)
 - для характеристики соответствующей ЛФ

Всасывание ЛВ

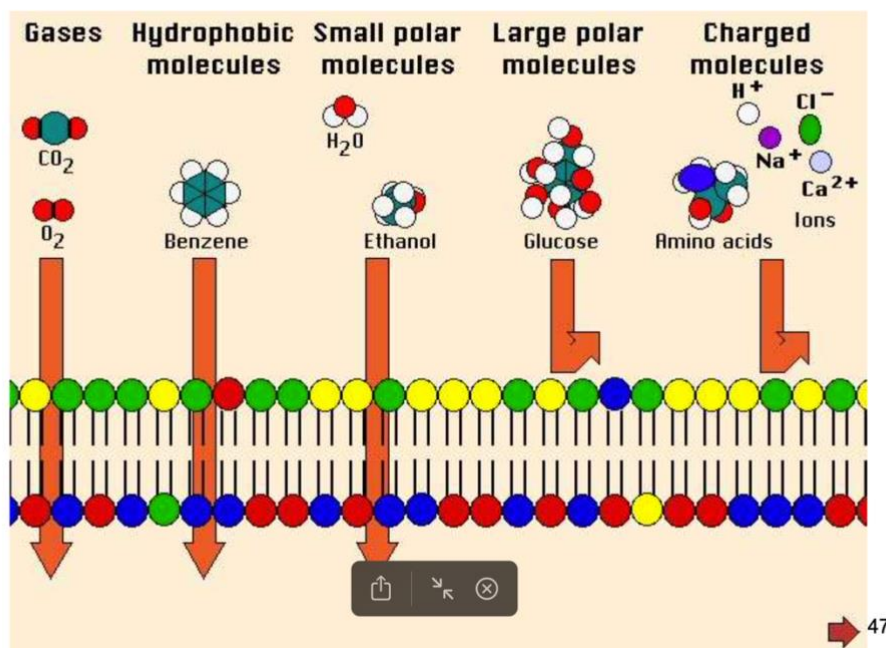


- Желудок – pH 1-3, S около 5 м².
- Тонкий кишечник – начальный отдел – pH 5-7, дистальный отдел pH 6-7 (S около 10 м²).
- Толстый кишечник – pH 7-8 (S около 5 м²).



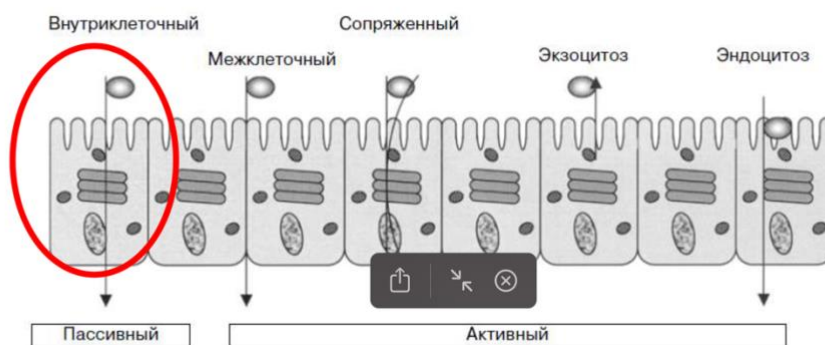
Слабые кислоты	pK	Слабые основания	pK	Слабые основания	pK
Ампициллин	2,5	Аминазин	9,3	Пиндолол	8,8
Аспирин	3,5	Бунивакаин	8,1	Прокаин	9
		Гидралазин	7,1		
Варфарин	5	Гуанетидин	11,4	Прокаинамид	9,2
		Дезипрамин	10,2	Промазин	9,4
Ибупрофен	4,4	Дигидрокодеин	8,8	Прометазин	9,1
Кромолин натрия	2	Дидрокодеин	9	Псевдоэфедрин	9,8
Леводопа	2,3	Дифенгидрамин	9	Скополамин	8,1
Метилдопа	2,2	Дифеноксилат	7,1	Стрихнин	8
Метотрексат	4,8	Изопротеренол	8,6	Тербуталин	10,1
Пеницилламин	1,8	Имипрамин	9,5	Тиоридазин	9,5
		Канамицин	7,2	Фенилефрин	9,8
		Клонидин	8,3	Физостигмин	7,9
Салициловая кислота	3	Кодеин	8,2	Флюфеназин	8
Сульфадиазин	6,5	Кокаин	8,5	Хинидин	8,5
		Лидокаин	7,9		
Толбутамид	5,3	Метадон	8,4	Хлорохин	10,8
		Метамфетамин	10	Хлорфенирамин	9,2
Фуросемид	3,9	Метараминол	8,6	Циклизин	8,2
Хлортиазид	6,8	Метилдопа	10,6		
Хлорпропамид	5	Метопролол	9,8		
Этакриновая кислота	3,5			Морфин	7,9

Всасывание ЛВ



47

Препараты	Слабые кислоты	Слабые основания
Условие	↓ pH (кислая среда) ↓ степень диссоциации ↓ липофильность	↓ pH (щелочная среда) ↓ степень диссоциации ↓ липофильность
Следствие	↑ всасывание	↑ всасывание
Примеры	Барбитураты Салициловая кислота Сульфаниламиды Фуросемид	Кодеин Кокаин Хинидин Циклизин



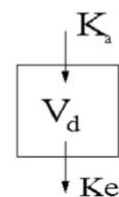
48

Распределение ЛВ

Большинство лекарственных веществ находится в плазме крови в связанном виде. ЛВ, находящееся в комплексе с белком, лишено фармакологической активности. Только свободная фракция лекарственного препарата обладает терапевтической активностью.

Свободная и связанная фракции ЛВ находятся в состоянии динамического равновесия. Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения ЛВ и скорость наступления терапевтического эффекта.

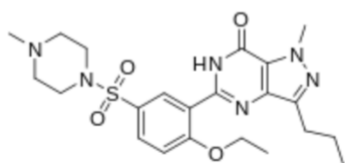
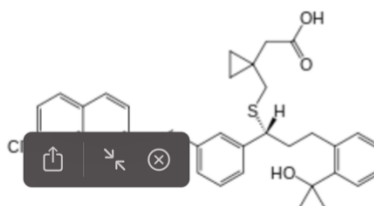
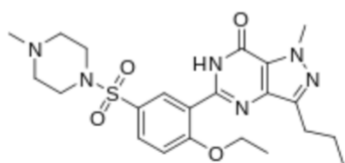
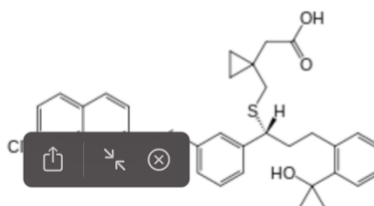
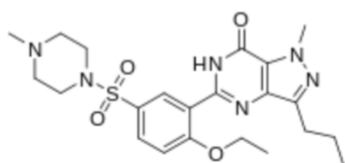
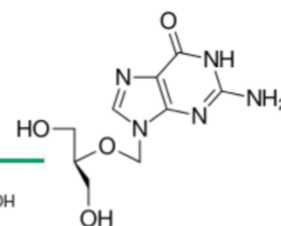
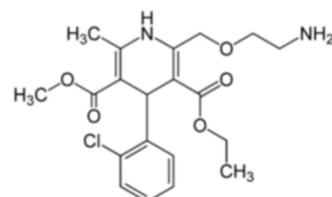
Основной транспортной системой крови является сывороточный альбумин. Может наблюдаться конкуренция лекарственных веществ и эндогенных субстратов (жирные кислоты, билирубин) за связывание с альбуминами, повышающая вероятность развития побочных эффектов.



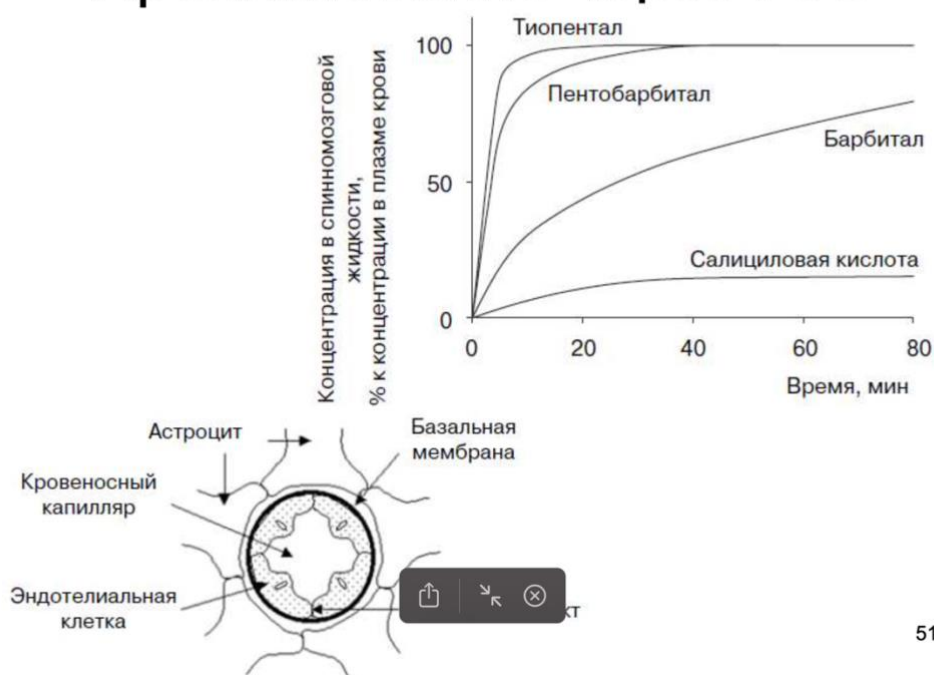
Компартмент	ЛС
Плазма крови	Диазепам, фенилбутазон
Клетки	Макролидные антибиотики
Жировая ткань	Н
Костная ткань	Ины

Drug Volume of Distribution (L/kg)

Amlodipine	16.0 ± 4
Ganciclovir	1.1 ± 0.2
Ketorolac	0.21 ± 0.04
Lansoprazole	0.35 ± 0.05
Montelukast	0.15 ± 0.02
Sildenafil	1.2 ± 0.3
Valsartan	0.23 ± 0.09



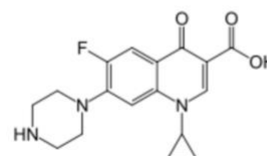
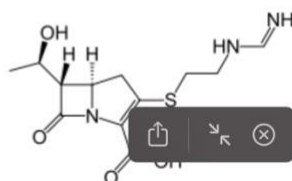
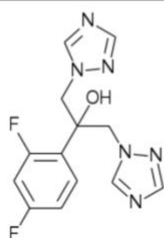
Проникновение через ГЭБ



51

Проникновение ЛВ через ГЭБ

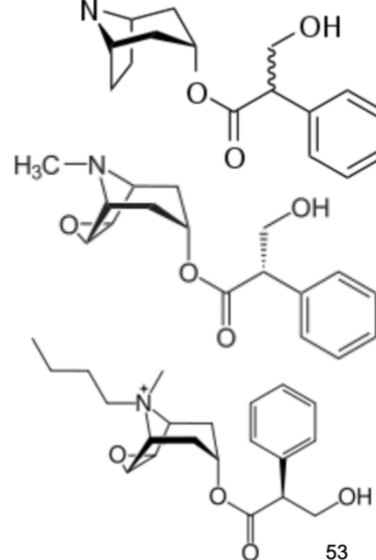
Хорошо проникают	Проникают только при воспалении	Плохо проникают
Изониазид	Амикацин	Азлоциллин
Ко-тримоксазол	Амоксициллин	Ванкомицин
Метронидазол	Ампициллин	Гентамицин
Рифампицин	Бензилпенициллин	Карбенициллин
Флуконазол	Доксициклин	Кетоконазол
Хлорамфеникол	Имипенем	Макролиды
Этамбул	Канамицин	Нетилмицин
	Мезлоциллин	Норфлоксацин
	Меропенем	Офлоксацин
	Метициллин	Стрептомицин
	Оксациллин	Торбамицин
	Перфлоксацин	Ципрофлоксацин
	Пиперациллин	
	Цефалоспорины	



52

Проникновение ЛВ через ГЭБ (примеры)

- Атропин – $pK_{BH^+}=9,8$, $\log P = 1$ (практически не проникает через ГЭБ)
- Скополамин - $pK_{BH^+}=7,6$, $\log P = 2$ (проникает через ГЭБ).
- Бутилскополамин – ЧАС - (не проникает через ГЭБ)



Распределение

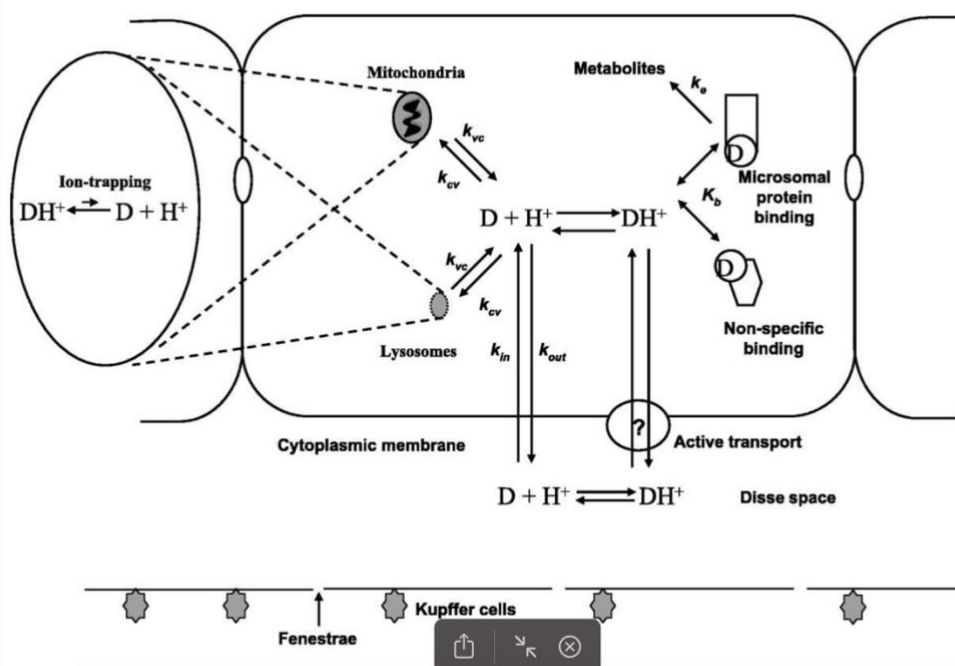
1. Гидрофобные низкомолекулярные лекарственные вещества легко проникают через гистогематические барьеры преимущественно путем простой диффузии. Некоторые гидрофильные лекарственные вещества избирательно поступают через ГТБ за счет белков-переносчиков.
2. Проницаемость лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер предполагает возможность развития центральных эффектов этих ЛВ. Путем диффузии через ГЭБ поступают только липофильные вещества. Исключения составляют участки ЦНС, лишенные ГЭБ или повышенной проницаемости (оболочки обонятельных нервов, дно желудочков мозга). Через них осуществляется ограниченный транспорт ЛВ, для которых гематоэнцефалический барьер непроницаем.



Проникновение ЛВ внутрь клетки

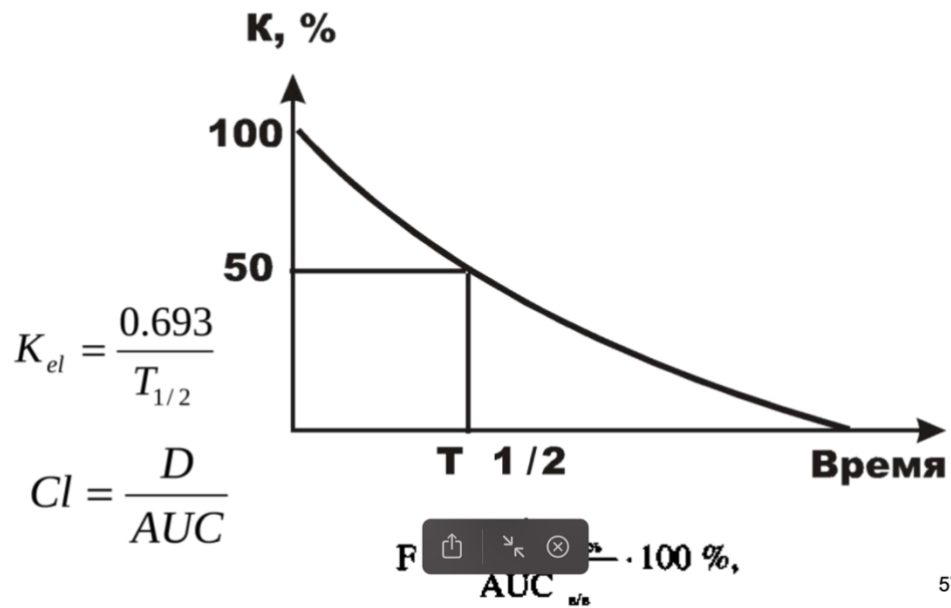
1. Свободная диффузия — характерна для липофильных соединений, идет по градиенту концентрации без затрат энергии.
2. Облегченная диффузия — наблюдается преимущественно у моносахаридов. Идет по градиенту концентрации, однако перенос лекарственных веществ через клеточную мембрану потенцируется клеточными макроэргическими соединениями (преимущественно аденозинтрифосфат (АТФ)).
3. Сопряженный транспорт. Используется для обмена лекарственных веществ, являющихся сахарами или аминокислотами, на внутриклеточные ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{++}). В процессе переноса участвуют АТФ-зависимые белки (пермиазы).
4. Транспорт через ионные каналы. Таким образом в клетку через ионные каналы поступают препараты, являющиеся неорганическими ионами. Так, например, через натриевые и калиевые каналы поступают ионы лития, через кальциевые каналы — ионы магния.
5. Адсорбционный эндоцитоз. Наблюдается у ряда высокомолекулярных препаратов, при этом молекулы лекарственного вещества предварительно адсорбируются на поверхности клетки за счет связывания с рецепторами или гликокаликсом клетки. После адсорбции лекарственного вещества наблюдается впячивание мембраны, образование пиноцитарного пузырька и транспорт адсорбированных молекул в составе этого пузырька в клетку.

55



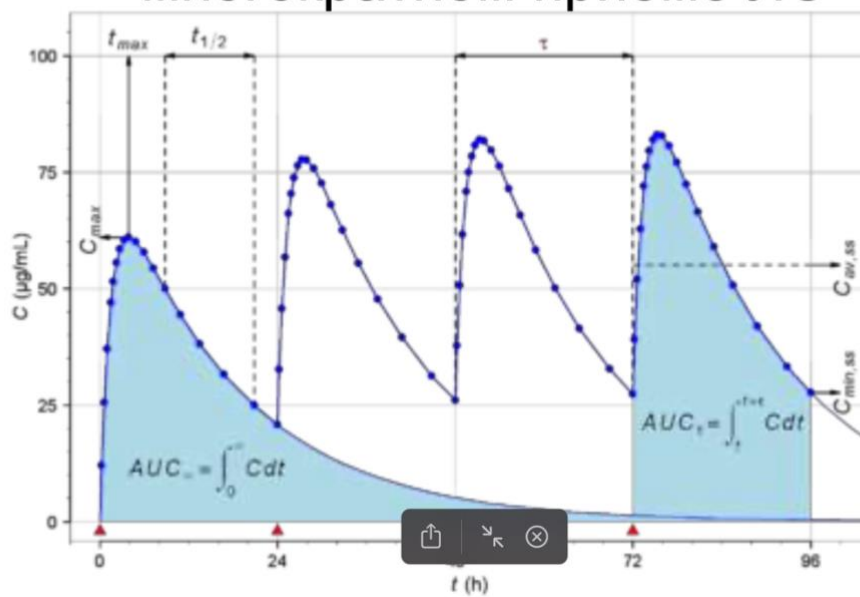
56

Период полувыведения лекарственного вещества

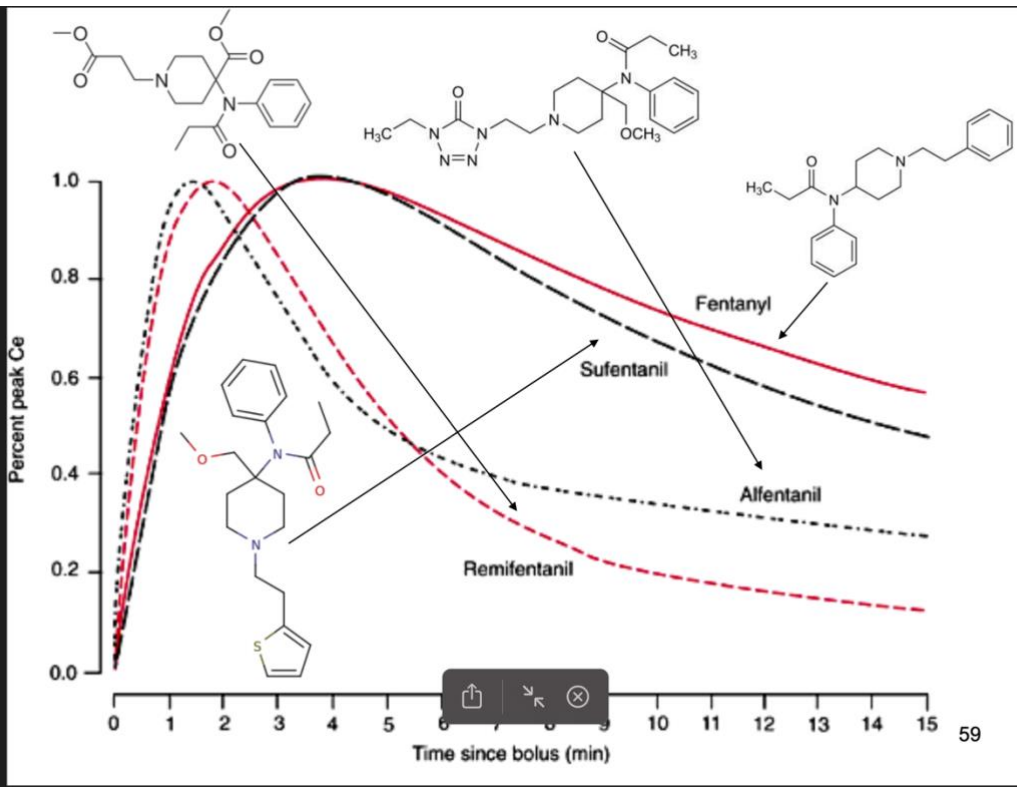


57

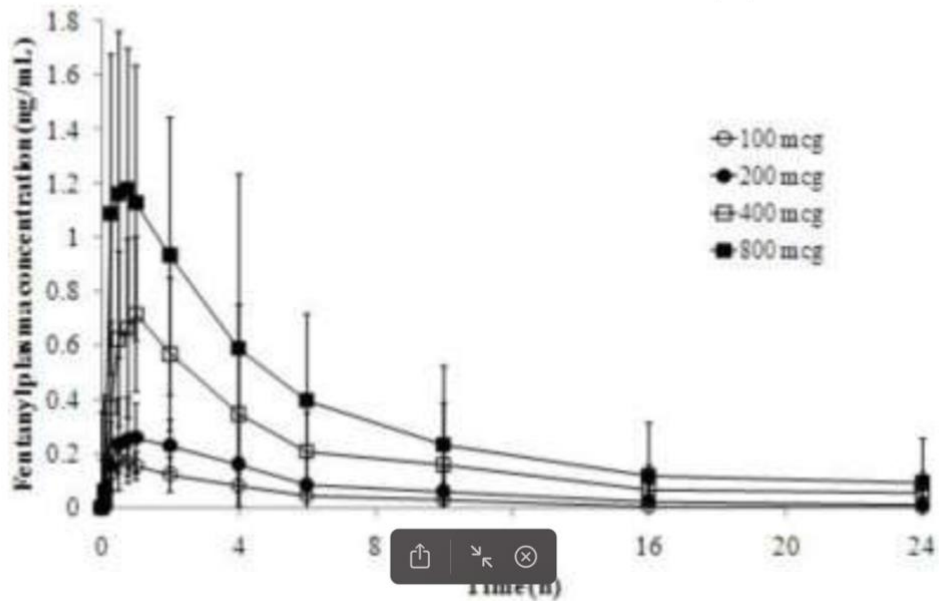
Фармакокинетика при многократном приеме ЛС



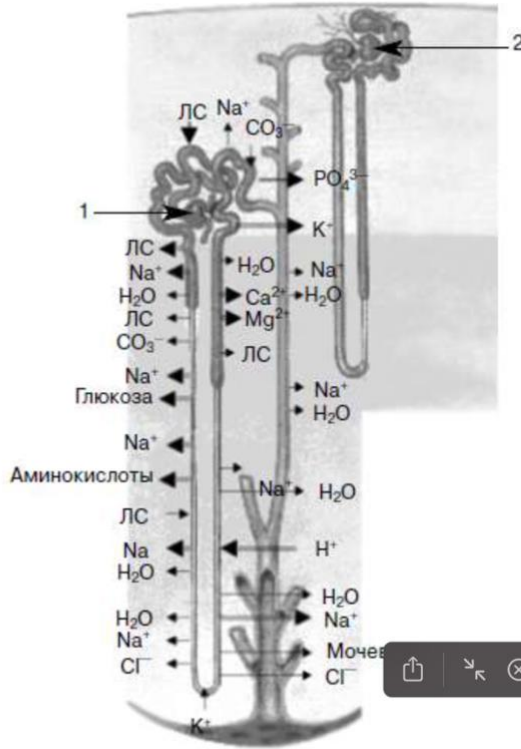
58



Зависимость AUC от дозы



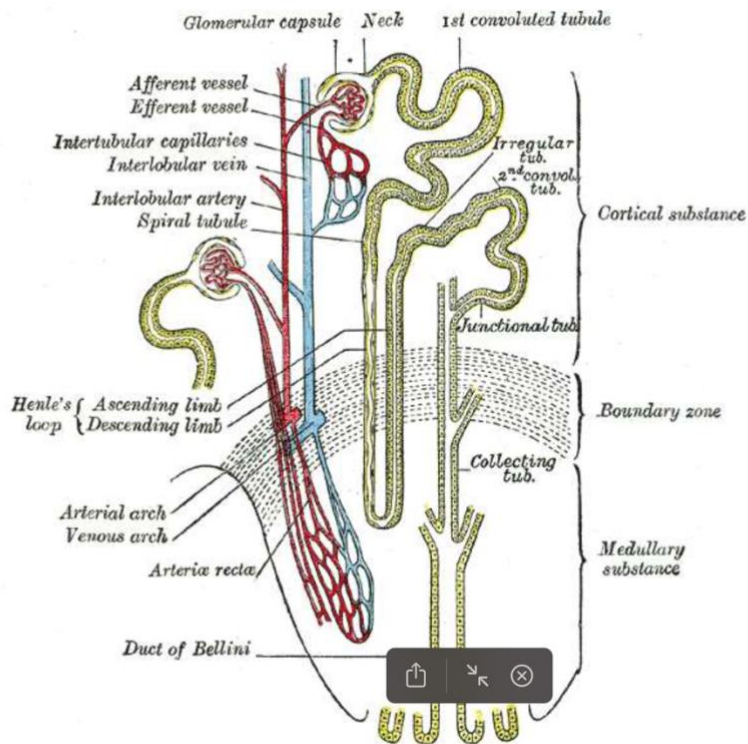
Выведение



- Выведение зависит от связывания ЛВ с белками плазмы крови
- 1 – РВ > 90%
- 2 – РВ 30-90%
- 3 - РВ < 30%

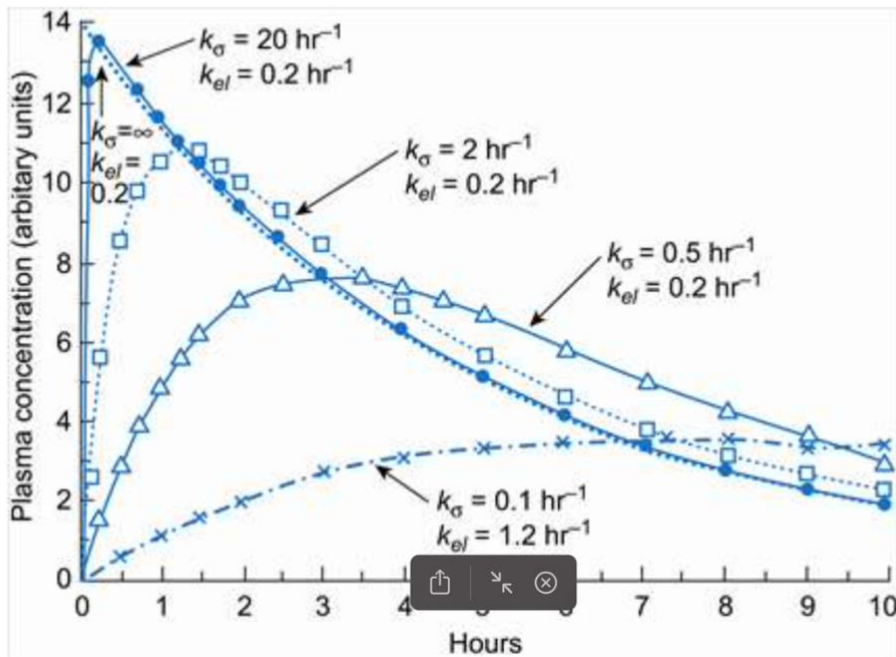


61



62

Константы абсорбции и элиминации



63

Сравнительные фармакокинетические исследования по оценке биоэквивалентности



Лекарственные средства (этапы)



65

Разработка ЛС

- Выбор рациональной ЛФ
- Разработка вариантов состава и технологии препарата
- Изучение совместимости с вспомогательными веществами
- Изучение физико-химических вариантов состава
- Изучение технологических свойств вариантов состава
- Разработка методик анализа
- Биофармацевтические исследования
- Выбор оптимального вида упаковки
- Изучение стабильности различных вариантов состава
- Выбор оптимального состава
- Выбор оптимальной технологии ЛП



- Масштабирование технологии
- Уточнение технологических режимов
- Уточнение показателей качества
- Нарботка и передача преп... клинических исследований



66