

**Дальневосточный государственный медицинский университет.
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии.**

- **ОСНОВЫ клинической фармакологии.**

- **Цели и задачи дисциплины.**

- **Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»**

№61 от 10.04.2010 VS ФЗ №429 от 22.12.2014

- **Понятие о клинической фармакокинетике.**



«Для проведения рациональной фармакотерапии необходимо научиться управлять судьбой лекарства в организме больного»

(К.М. Лакин, 1981 г.)

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Клиническая фармакология — совокупность методов (технологий), применение которых в клинической практике позволяет врачу обеспечить у конкретного больного максимальную эффективность и максимальную безопасность ЛП.

Фармакотерапия — принципы применения ЛП при том или ином заболевании.

Разделы клинической фармакологии.

В клинической фармакологии выделяют несколько крупных разделов, каждый из которых с помощью своих специфических методов позволяет врачу обеспечить максимальную эффективность и безопасность ЛП:

клиническая фармакокинетика;

клиническая фармакодинамика;

клиническая фармакогенетика;

клиническая фармакоэпидемиология;

клиническая фармакоэкономика.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Клиническая фармакология также изучает неблагоприятные лекарственные реакции; взаимодействия ЛП друг с другом и с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма и т.д.; особенности применения ЛС у беременных, лактирующих женщин, детей и у лиц пожилого и старческого возраста.

Виды фармакотерапии.

Различают следующие виды фармакотерапии:

симптоматическая;

этиогенетическая;

симптоматическая;

заместительная

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

фармакодинамика - изучает что лекарственное средство «делает» с организмом: механизм, локализация и виды действия.

фармакокинетика - изучает что организм «делает» с лекарственным средством: всасывание, распределение, метаболитическая трансформация, выведение.

фармакогенетика - изучает влияние генетических особенностей человека на развитие фармакологических эффектов, а следовательно на эффективность и безопасность лекарственных средств.

фармакоэпидемиология – изучает с помощью эпидемиологических методов интенсивность и последствия применения лекарственных средств в популяции больных.

фармакоэкономика – анализирует стоимость (затраты) применения лекарственных средств.

Правовая основа обращения лекарственных средств в Российской Федерации

- В Российской Федерации (РФ) правовая основа обращения ЛС регламентируется Федеральным законом № 61 «Об обращении лекарственных средств». Закон о ЛС разрешает врачу применять только ЛП, зарегистрированные Министерством здравоохранения РФ, за исключением случаев, когда проводятся разрешенные министерством клинические исследования.
- Федеральным законом «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»», от 22.12.2014 N 429-ФЗ

**Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступил в силу: 1 сентября 2010 г.)**

Глава 1. Общие положения

Статья 1. Предмет регулирования настоящего Федерального закона

1. Настоящий Федеральный закон регулирует отношения, возникающие в связи с обращением - разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

2. Настоящий Федеральный закон устанавливает приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении.

Статья 2. Сфера применения настоящего Федерального закона
Настоящий Федеральный закон применяется к отношениям, возникающим при обращении лекарственных средств на территории Российской Федерации.

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступил в силу: 1 сентября 2010 г.)

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- Ø 1) **лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;**

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступил в силу: 1 сентября 2010 г.)

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем
Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона
используются следующие основные понятия:

- ∅ 4) лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;
- ∅ 5) *лекарственная форма* - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;
- ∅ 7) *иммунобиологические лекарственные препараты* - лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний;

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Лекарственные средства (ЛС) — это вещества!

Под термином **лекарственные препараты (ЛП)** подразумеваются дозированные ЛС, готовые к применению.

Например, ибупрофен (нестероидное противовоспалительное средство) — это ЛС.

Свечи с ибупрофеном, мазь с ибупрофеном, таблетки ибупрофена, покрытые оболочкой, — это ЛП.

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступил в силу: 1 сентября 2010 г.)

- ∅ Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе
- ∅ Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- ∅ 28) **обращение лекарственных средств** - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз на территорию Российской Федерации, вывоз с территории Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств;
- ∅ 29) **субъекты обращения лекарственных средств** - физические лица, в том числе индивидуальные предприниматели, и юридические лица, осуществляющие деятельность при обращении лекарственных средств;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- Ø **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**
- Ø **Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:**
- Ø **16) международное непатентованное наименование лекарственного средства - наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;**
- Ø **17) торговое наименование лекарственного средства - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком;**
- Ø **11) оригинальное лекарственное средство - лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов;**
- Ø **12) воспроизведенное лекарственное средство - ЛС, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального ЛС;**

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

существует два типа названий ЛС и ЛП:

международное непатентованное название ЛС и ЛП;
торговое название ЛС и ЛП.

Международное непатентованное название (МНН) ЛС совпадает с МНН фармацевтической субстанции (т.е. действующего химического соединения) и присваивает ОЗ.

В свою очередь, МНН фармацевтической субстанции – это уникальное название фармацевтической субстанции, которое имеет всемирное признание и считается общественной собственностью.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Торговое название ЛС и ЛП представляет собой торговую марку производителя ЛС (фармацевтической компании) и считается его собственностью.

Чаще всего торговое название ЛП на упаковке выделено жирным шрифтом, под ним гораздо более мелким шрифтом указывается МНН.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

В настоящее время на отечественном рынке ЛС имеется множество ЛП с одинаковыми МНН, но разными торговыми названиями.

При этом среди этих ЛП различают:

оригинальные ЛП;

генерические ЛП.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Оригинальный (инновационный) ЛП — это ЛП на основе впервые разработанного и синтезированного определенным производителем (компания-разработчик, «компания - оригинатор») ЛС, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет.

Оригинальные лекарственные средства -

-) Производится в соответствии со стандартами GMP;**
-) Проходит полный цикл доклинических исследований;**
-) Проходит полный цикл клинических исследований II-III фазы;**
-) Постоянный контроль за нежелательными явлениями.**

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Генерический ЛП (воспроизведенный ЛП, генерик) — ЛП аналогичного состава, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛП, выпускаемый производителем, не являющимся разработчиком оригинального ЛП.

Исходя из упаковки ЛП, инструкции по его медицинскому применению трудно определить, является ли ЛП оригинальным или генерическим. Генерические ЛП значительно дешевле оригинальных.

Список отдельных препаратов по МНН и количество компаний-производителей

Источник: "Астон Консалтинг".

МНН препарата	Количество производителей
атрия хлорид	61
ефазолин	22
иклофенак	36
аптоприл	14
ефотаксим	18
льбумин	14
налаприл	20
ирацетам	38
етамизол натрия	64

Преимущества дженериков перед новыми препаратами:

- ✘ Отпадает необходимость в дорогостоящих доклинических и клинических испытаниях;**
- ✘ Процедура регистрации упрощена и занимает значительно меньше времени по сравнению с регистрацией патентованных ЛС;**
- ✘ Цена значительно ниже, чем у оригинальных препаратов, что способствует расширению их сбыта в среде пациентов с низким и средним уровнем достатка.**

ОДНАКО!

- ✘ Не идентичны технологические процедуры получения действующих субстанций. (Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, 2002 г.);
- ✘ Не идентичны технологические процедуры для получения лекарственного препарата.

ЗНАЧИМОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- ✧ для фармацевтических работников (объективность предоставляемой информации, выбор препаратов при выписке рецептов по МНН);
- ✧ для пациентов (затраты на приобретение лекарственных средств, эффективность, безопасность, качество жизни и приверженность к лечению).

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Генерик (от английского слова «generic» – калька) – это препарат, для которого доказана взаимозаменяемость с оригинальным препаратом в отношении эффективности и безопасности (ВОЗ).

Генерик должен быть эквивалентен оригиналу по своим фармацевтическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам как доказательной базы его терапевтической эффективности (FDA, Orange Book, Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20-th Edition, 2000).

Типы эквивалентности лекарственных препаратов:

фармацевтическая;

фармакокинетическая (биоэквивалентность)

терапевтическая (фармакотерапевтической).

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Фармацевтически эквивалентными являются препараты: в одинаковой лекарственной форме, содержащие одинаковые активные ингредиенты в одинаковом количестве и концентрации. Фармацевтическая эквивалентность не всегда подразумевает биоэквивалентность. Это может быть обусловлено различиями во вспомогательных веществах и/или процессах производства.

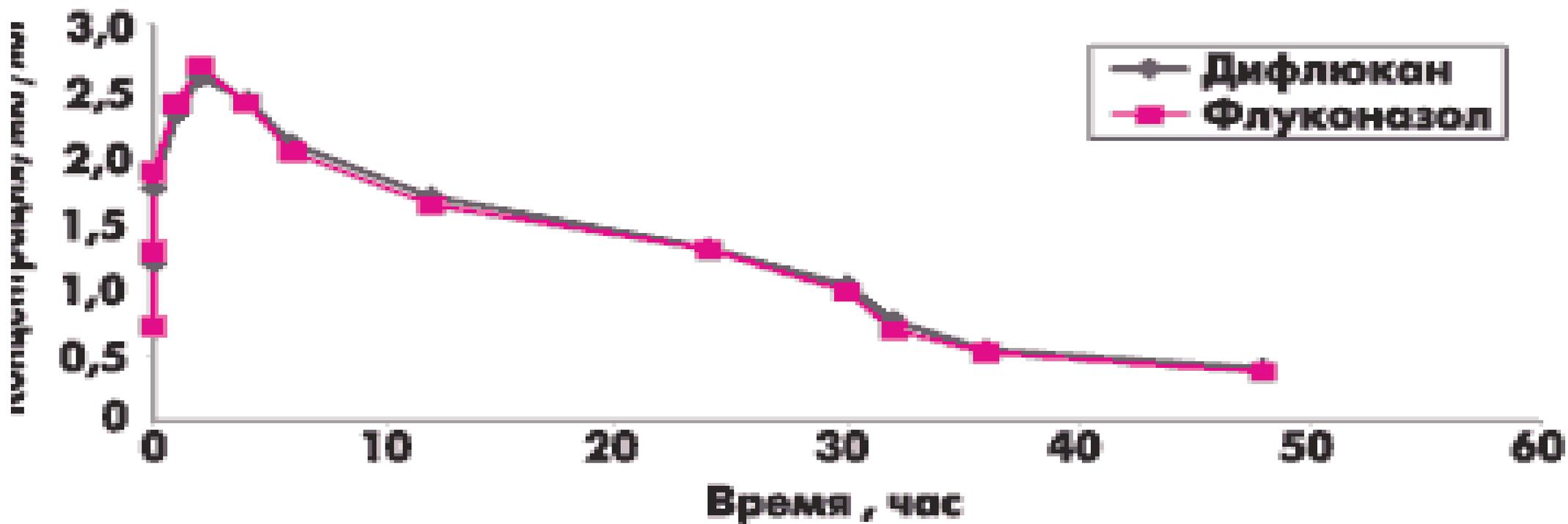
Терапевтическая эквивалентность означает аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность у препарата-генерика при фармакотерапии. Для таблетированных генериков зачастую признание терапевтической эквивалентности проводится на основе их биоэквивалентности.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства по отношению к референтному препарату (обычно — дженерика к оригинальному патентованному средству). Определяется экспериментально, *in vivo*. Основные критерии биоэквивалентности — степень и скорость всасывания лекарства, время достижения максимальной концентрации в крови и её значение, характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма, тип и скорость выведения препарата.

FDA определяет термин **биоэквивалентность**, как отсутствие существенной разницы в скорости и степени, с которой активный ингредиент фармацевтически эквивалентных средств становится доступным при их введении в одинаковой молярной дозе, в аналогичных условиях, специально разработанного исследования.

Что такое биоэквивалентность?



Пример: фармакокинетические кривые генерического флуконазола и оригинального (Дифлюкана): ЛП биоэквивалентны

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Гермином **биологическая неэквивалентность** лекарств обозначается несоответствие равных доз одних и тех же лекарственных препаратов, приготовленных в одинаковых лекарственных формах различными производителями.

Понятие **терапевтическая неэквивалентность** применимо только к лекарствам, полностью соответствующим требованиям Государственных Фармакопей и других стандартов. Это понятие получило широкое распространение в 70-е годы прошлого века в связи с клиническим подтверждением наличия существенного различия терапевтического эффекта и содержания в биологических жидкостях ряда препаратов (в частности, дигоксина, преднизолона, ацетилсалициловой кислоты, теофиллина и др.), назначенным больным в равных дозах в виде таблеток, выпускаемых различными фирмами.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

факторы, ведущие к появлению бионезквивалентности лекарств, это:

физико-химические свойства действующих веществ (степень дисперсности, полиморфизм и др.);

вспомогательные вещества;

технологический процесс.

Наличие стандартизации в процессе изготовления или трудности воспроизведения некоторых операций производства, например, при изготовлении таблеток на стадии нанесения раствором склеивающего вещества, грануляции или прессования.

Условия хранения;

материалы упаковки (стекло, пластмасса, бумага). Установлено, что уменьшение размеров частиц ряда лекарственных веществ (ацетилсалициловая кислота, гликозиды ландыша, барбитураты, транквилизаторы диазепинового ряда и др.) сильно меняют растворение, резорбцию и последующий эффект.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Основными исследованиями, подтверждающими биоэквивалентность (и неэквивалентность) препаратов являются: изучение биодоступности и фармакокинетики на людях (добровольцах) и животных; сравнительные клинические исследования; определение «Растворение» *in vitro*.

Выбор метода зависит от вида лекарственной формы, ее физико-химических свойств, серьезности показаний применения препарата, его фармакологических свойств и т. п.

Определение биоэквивалентности проводится согласно МУ Минздравсоцразвития РФ 10.08.2004 «Проведение качественных исследований биоэквивалентности ЛС». За ЛП являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. Т.е. два ЛС являются биоэквивалентными если их биодоступность, максимальная концентрация и время ее достижения (C_{max} и T_m) также площадь под кривой (AUC) после назначения одинаковой молярной дозы и одинаковом пути введения, являются схожими.

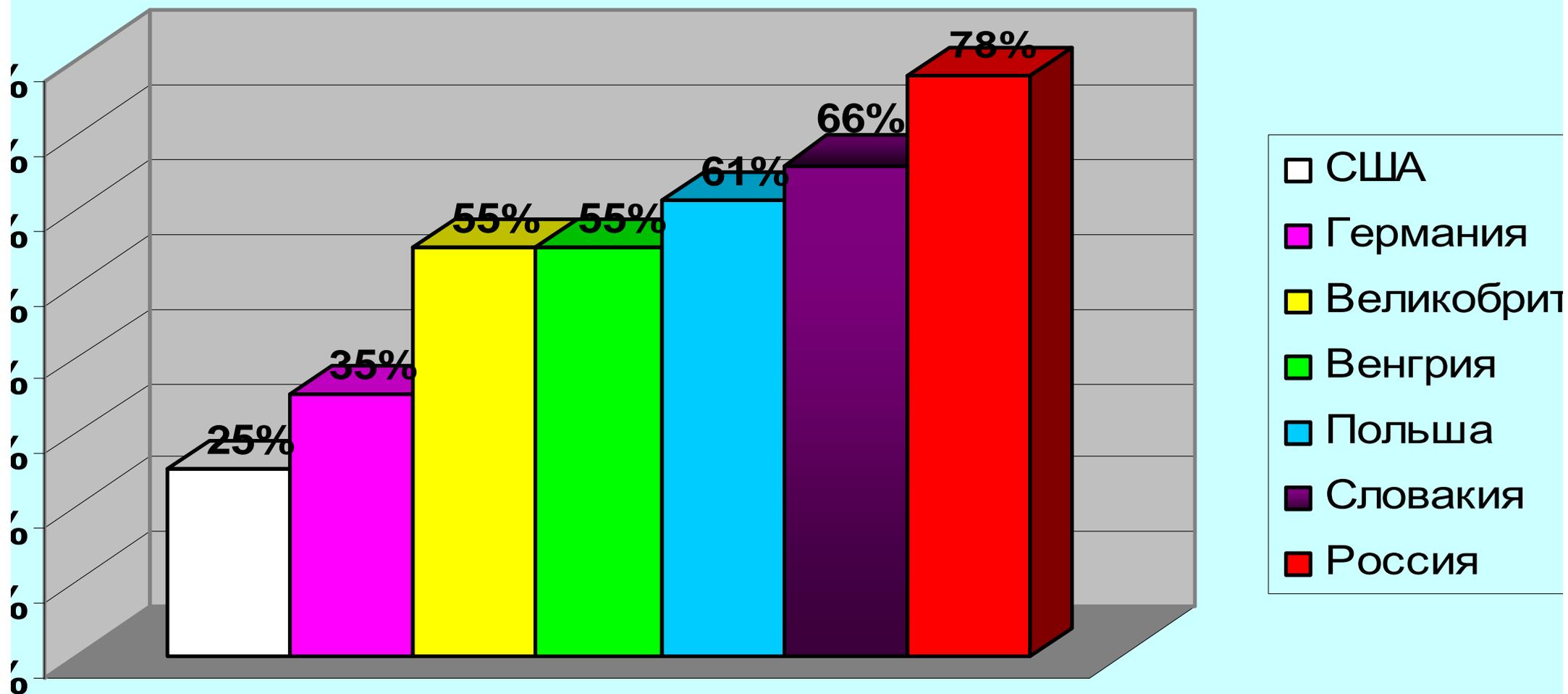
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Проблема определения биоэквивалентности тесно связана с появлением воспроизведенных препаратов — копий оригинальных лекарственных препаратов — дженериков.

В США на долю дженериков приходится около 12 % продаж лекарственных средств, в странах Западной Европы 30—60 %.

В РОССИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ КОЛИЧЕСТВО ДЖЕНЕРИКОВ РОСЛО ЛАВИНООБРАЗНО. В 2013 ГОДУ ИХ ДОЛЯ НА РЫНКЕ РОССИИ СОСТАВЛЯЛА 77%.

Доля воспроизведенных лекарственных средств в различных странах



Ю.Б. Белоусов, 2003 г.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

В настоящее время существуют регламенты изучения биоэквивалентности ВОЗ (1996), ЕС (1992), Российской Федерации (1995). В них изложены основные обоснования необходимости проведения таких исследований.

Исследование биоэквивалентности проводят, если:

существует риск отсутствия биоэквивалентности и/или

существует риск снижения фармакотерапевтического действия и клинической безопасности препарата.

Особенно тщательно оценивают:

препараты для лечения состояний, при которых необходим гарантированный терапевтический эффект;

препараты с узким терапевтическим коридором безопасности;

препараты, фармакокинетика которых осложнена снижением абсорбции менее 50% или с высокой элиминацией (более 70%);

препараты с неудовлетворительными физико-химическими свойствами (низкая растворимость, нестабильность, полиморфизм);

препараты с документированно подтвержденным существованием проблем биодоступности.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

В настоящее время проведение исследований по биоэквивалентности в РФ регламентируется следующими документами:

Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ;

Федеральным законом «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»», от 22.12.2014 N 429-ФЗ;

Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 2379-2005);

Методическими указаниями МЗСР «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» (2008).

«ЗАКОН ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» (ФЗ 61. 2010 VS ФЗ 429. 2014)

Изменено понятие оригинальный ЛП на референтный ЛП. Статья 4.

1) референтный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата;

2) воспроизведенный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждены соответствующими исследованиями.

«ЗАКОН ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» (ФЗ 61. 2010 VS ФЗ 429. 2014)

добавили понятия.

2.1) терапевтическая эквивалентность - достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению;

2.2) биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) - биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения;

2.3) взаимозаменяемый лекарственный препарат - лекарственный препарат с указанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН № 429-ФЗ

ГЛАВА 27.1. ПОРЯДОК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

МОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ В ПОРЯДКЕ, УСТАНОВЛЕННОМ ПРАВИТЕЛЬСТВОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, НА ОСНОВАНИИ СЛЕДУЮЩИХ ПАРАМЕТРОВ:

БИВАЛЕНТНОСТЬ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ;

БИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ;

БИВАЛЕНТНОСТЬ ИЛИ СОПОСТАВИМОСТЬ СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ;

БИВАЛЕНТНОСТЬ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ;

ОТСУТСТВИЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ РАЗЛИЧИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ В СЛУЧАЕ НЕВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОТСУТСТВИЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ РАЗЛИЧИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ;

ОТВЕТСТВИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ТРЕБОВАНИЯМ СОВРЕМЕННОЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ.

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Ø **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**

Ø Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

Ø 22) **качество лекарственного средства** - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;

23) **безопасность лекарственного средства** - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

24) **эффективность лекарственного препарата** - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступил в силу: 1 сентября 2010 г.)

- Ø Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе
- Ø Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- Ø 37) фальсифицированное лекарственное средство - лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;
- Ø 38) недоброкачественное лекарственное средство - лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;
- Ø 39) контрафактное лекарственное средство - лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(Вступил в силу: 1 сентября 2010 г.)

- Ø Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе
- Ø Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- Ø 50) **побочное действие** - реакция организма, возникшая в связи с применением ЛС в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;
- Ø 51) **серьезная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма, связанная с применением ЛС, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;
- Ø 52) **непредвиденная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением ЛС в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;

ФЗ 429 от 22.12.2014. О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ"

статье 4.

Фармацевтическая субстанция - лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ независимо от природы происхождения, которое предназначено для производства лекарственных препаратов и определяет их эффективность”.

1) **Орфанные лекарственные препараты** - лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний”;

2) **Биологические лекарственные препараты** - лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов”.

ФЗ 429 от 22.12.2014. О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ"

15) Гомеопатический лекарственный препарат - лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из фармацевтической субстанции или фармацевтических субстанций в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей к гомеопатическим лекарственным препаратам или в соответствии с требованиями фармакопеи страны производителя такого лекарственного препарата;”

17.1) Группировочное наименование лекарственного препарата - наименование лекарственного препарата, не имеющего международного патентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием из одинакового состава действующих веществ;”

Фармацевтическая эквивалентность

ценивается:

соответствие количественного и качественного состава, физико-химических свойств и лекарственной формы инновационному препарату по фармакопейным тестам.

е оценивается:

качество наполнителя, содержание токсических примесей, продукты деградации.

Допустимое отклонение в содержании действующего вещества – 5 %.

Доказательства различий в свойствах кларитромицина (по данным проф. Nighungale, США)

цид (Abbott) vs 40 дженериков

1. В 8 препаратах содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика
2. У 28 дженериков количество высвобождающегося при растворении активного компонента было значительно ниже , чем у оригинального
3. У 24 дженериков был превышен рекомендованный компанией Abbot 3% лимит посторонних примесей

Свойства дженериков определяются

- Активной лекарственной субстанцией (субстанции для дженериков часто производятся в странах мало доступных для контроля - Китай, Индия, Вьетнам, Украина).**
- Вспомогательными веществами (наполнители)**

Вспомогательные вещества

Требования к вспомогательным веществам (наполнителям) ДОЛЖНЫ быть такими же как к АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ

∅ Реологические свойства

∅ Растворимость

∅ Стабильность

∅ Другие

Вспомогательные вещества

Любые изменения в составе вспомогательных веществ или оболочке лекарственного препарата могут СУЩЕСТВЕННО

Ø Изменить качество продукта

Ø Его биодоступность

Ø Привести к тяжелым токсическим и аллергическим реакциям

Вспомогательные вещества

-) Характеристика вспомогательных веществ зачастую не указана в инструкции;**
-) Оригинальные и дженериковые препараты отличаются по составу вспомогательных веществ;**

**PAREXEL International Corporation -
одна из крупнейших в мире CRO
(контрактных исследовательских организаций)**

**провела статистическую оценку и
подготовила комментарий к тексту отчета
об изучении биоэквивалентности препарата ВЕРО-
РИБАВИРИН “Верофарм” (Россия)
в сравнении с препаратом
РЕБЕТОЛ® Schering-Plough (Бельгия)**

Вспомогательные вещества

Ребетол	Веро-рибавирин	Рибавирин-Медуна	Рибаמידил
гидрат лактозы		Лактоза	Сахар молочный
левая соль кармеллозы	Крахмал картофельный	Натриевая соль кармеллозы	Крахмал картофельный
микросталлическая целлюлоза	Микросталлическая целлюлоза	Микросталлическая целлюлоза	Метилцеллюлоза
стеарат магния	Стеарат магния	Стеарат магния	Кальций стеариновый кислотный
	Аэросил	Диоксид кремния	

показательства различий в свойствах цефотаксим

форан (Hoechst)

∅ Цефантрал

∅ Таксим

В 10 раз увеличено количество твердых частиц в дженериках по сравнению с оригинальным препаратом которые значительно нарушают микроциркуляцию и могут способствовать у тяжелых больных развитию респираторного дистрессиндрома и полиорганной недостаточности.

Исследование качества дженериков цефотаксима

Методы исследования	Производитель (торговое название)		
	Novartis (Клафоран®)	Lupin (Цефантрал®)	Alkem (Таксим)
ИАС (кол-во частиц)			
≥ 2 мкм	539	16 728	17 362
10 мкм	12	87	152
≥ 25 мкм	1	10	13
Фильтры (кол-во частиц)			
≥ 25 мкм	3	32	80
25-100 мкм	1	9	16
≥ 100 мкм	0	2	7

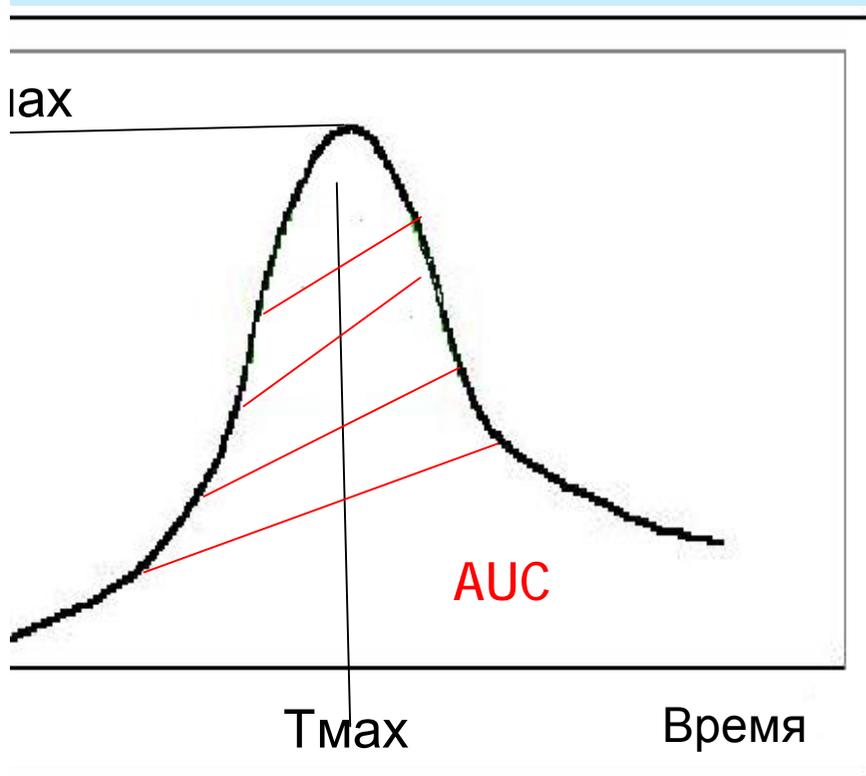
ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакокинетика позволяет понять, что организм «делает» с ЛС: как он всасывает, распределяет, метаболизирует и выводит ЛС.

«Отражением» фармакокинетики ЛС является его концентрация в плазме крови, которая, чаще всего, напрямую связана с концентрацией ЛС в области «молекул-мишеней».

Фармакокинетические параметры, описывающие изменения концентрации ЛС в плазме крови, могут быть использованы для индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования для обеспечения максимально эффективного и безопасного лечения.

Основные фармакокинетические параметры



Фармакокинетическая кривая

C_{max} – максимальная концентрация

T_{max} – время достижения максимальной концентрации

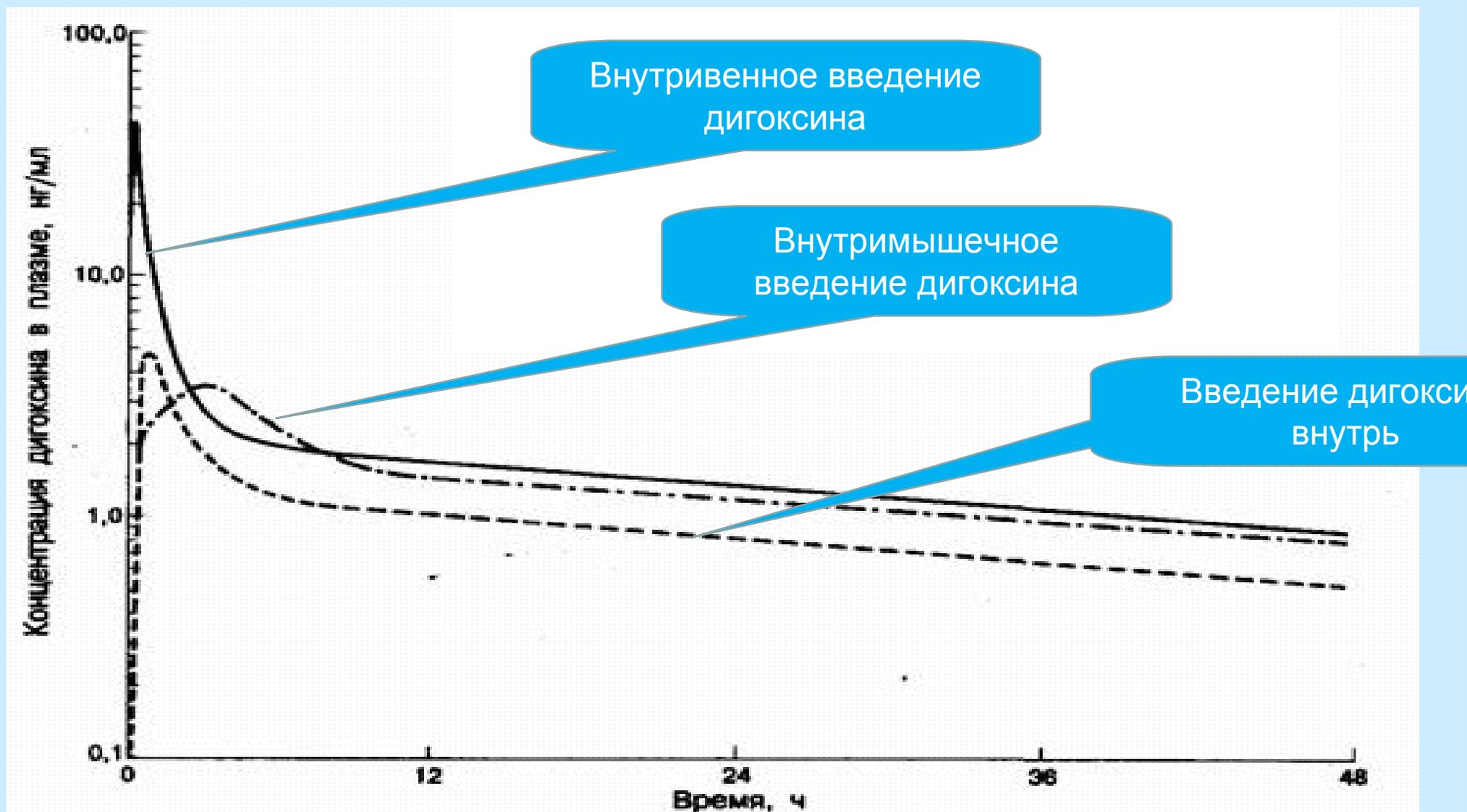
AUC – площадь под фармакокинетической кривой

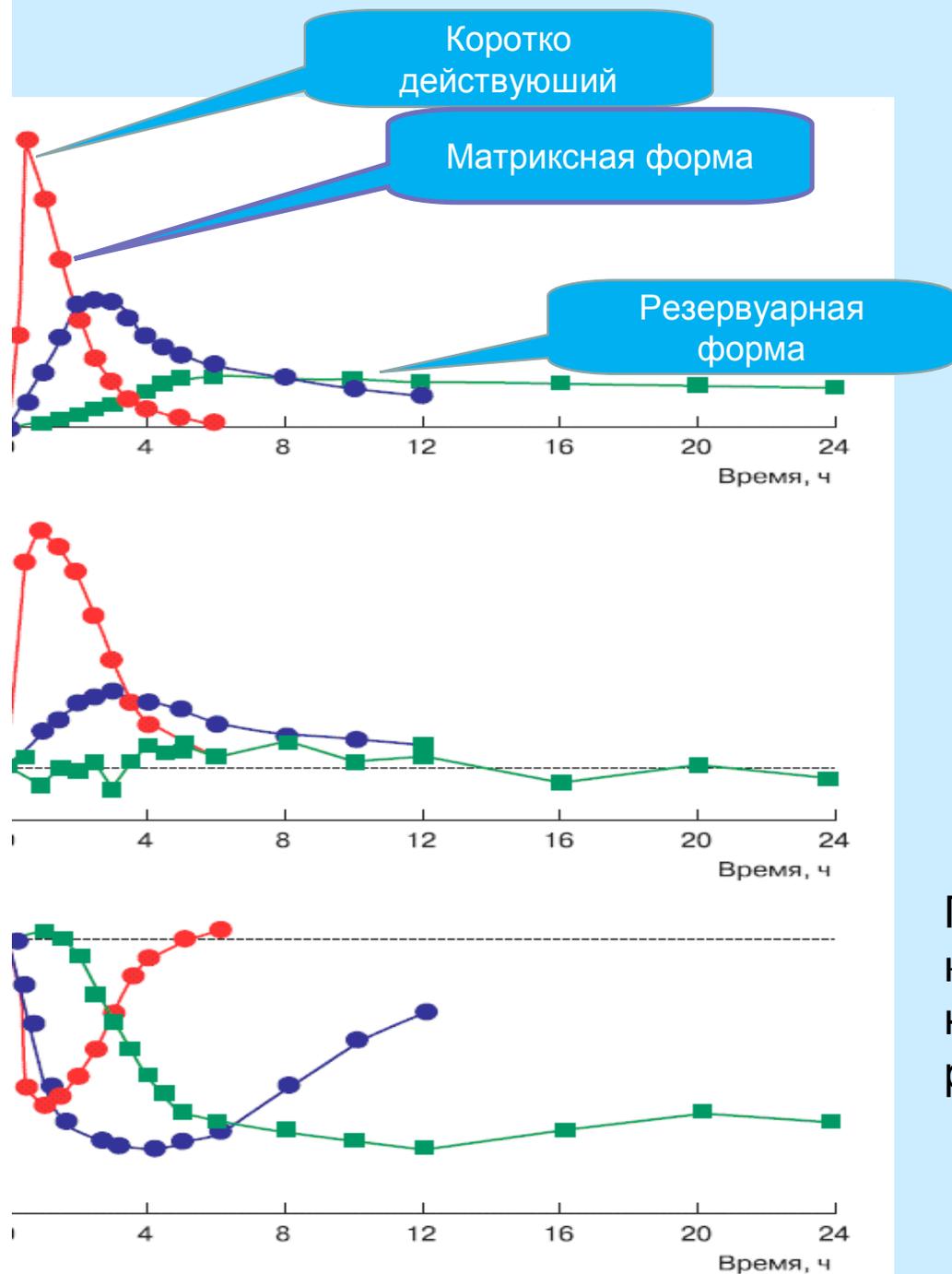
T_{1/2} – период полувыведения

Cl - клиренс

V_d – объем распределения

Специфичности фармакокинетики при различных путях введения ЛП





Особенности фармакокинетики «пероральных» ЛП с модифицированным высвобождением и принципы их выбора

Представлены кривые, соответствующие короткодействующему препарату нифедипина, нифедипина в матриксной форме, нифедипина в резервуарной форме (по Croom K.F., Wellington K. 2000)

претация фармакокинетических параметров и характеристик из ра «Фармакокинетика» инструкции

сновные фармакокинетические процессы: всасывание,
распределение, биотрансформация, выведение

полнота всасывания и влияние пищи

биодоступность

время наступления максимальной концентрации

связь с белками крови

объем распределения

период полувыведения

Определения:

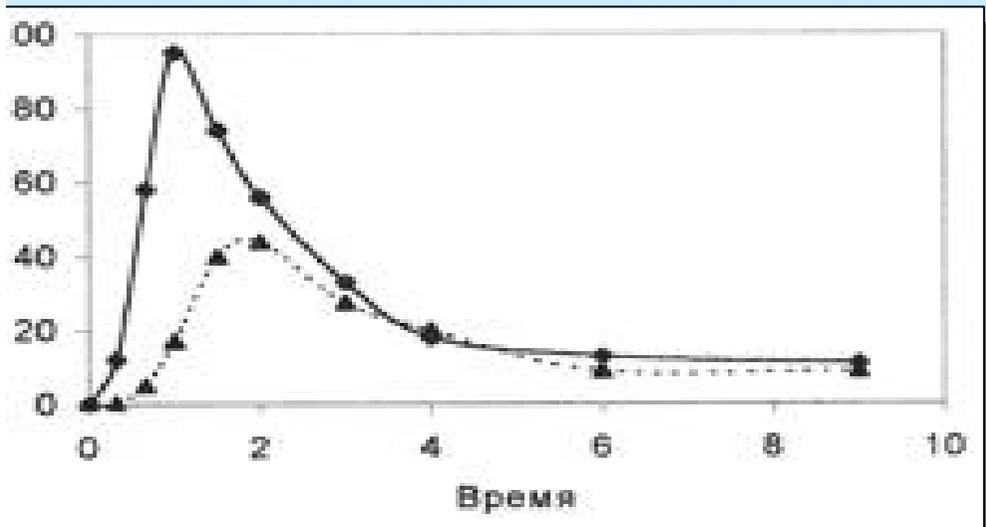
Всасывание (абсорбция) – это процесс поступления ЛС из места введения в системный кровоток

Биодоступность – доля введенного препарата, поступающая в ткани мишени или в биологические жидкости, с которыми он в эти ткани транспортируется



Биодоступность определяется как отношение величины AUC после несосудистого введения к AUC после внутривенного введения в сопоставимых дозах

AUC - площадь под кинетической кривой "концентрация-время" - при линейной зависимости величина пропорциональная общему количеству препарата находящемуся в системном кровотоке



$$F = \frac{AUC (i.m, p.o.)}{AUC (i.v)}$$

Пути введения препаратов

Парентеральные (внутрисосудистые) –
непосредственное введение в системный кровоток:

- Внутривенный
- Внутриартериальный



Преодолевающие тканевой барьер:

Энтеральные (пероральный, сублингвальный, буккальный)

Ингаляционный

Инъекционный - внесосудистый (подкожный, внутримышечный, внутрикожный)

Через естественные отверстия (назальный, ректальный, влагалищный)



Пути введения препаратов

3. **Местные или аппликационные внесосудистые** – достигают системного эффекта посредством нанесения на кожу:

- Трансдермальный (ТТС)
- Кожный

4. **Специализированные** – для местной и целевой терапии

п **По виду инъекции:**

- Непосредственно в пораженный орган или ткань;
- Эпидуральный=перидуральный=экструдуральный;
- Интрацекальный;
- Интрацистернальный;
- Интракардиальный;
- Интравентрикулярный;
- Интраокулярный;
- Интраартикулярный;
- Интраперитонеальный.

п **Через естественные отверстия:**

- Интрааурикулярный;
- Внутриматочный;
- Интрауретральный;
- конъюнктивальный



Абсорбция ЛС в ЖКТ

Факторы, влияющие на абсорбцию:

Различная региональная pH пищеварительного тракта;

Процесс эвакуации содержимого из желудка в кишечник, или желудочное опорожнение;

Кишечная подвижность = наименьшее время транзита через тонкий кишечник (SITT);

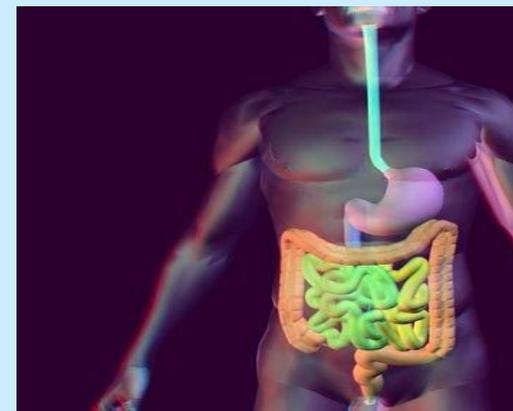
Первичное прохождение:

- Печёночные метаболические ферменты (цитохром P450);
- Желудочно-кишечная микрофлора;
- Кишечные метаболические ферменты (цитохром P450);
- Гликопротеин-P

Пища;

Заболевания;

Другие факторы.



Влияние различного pH в пищеварительном тракте на абсорбцию препаратов

Введённые перорально, проходят через две различных среды: желудочную и тонкого кишечника. Существуют различия в pH, что влияет на абсорбцию слабо кислых и основных веществ. Желудочный pH низкий в течение всего процесса голодания и сопоставим с pH фактора 0.15 M HCl, содержащий ионы. Однако во время еды из-за буферной роли пищи, желудочный pH повышается и, таким образом, изменяется в течение всего дня. Щелочная среда тонкого кишечника остаётся постоянной, не изменяется в течение жизни, pH возрастает от 5,5–6,0 в двенадцатиперстной кишке к, приблизительно к двенадцатиперстной кишке.

Некоторые препараты — слабые кислоты или слабые основания, а согласно теории разделения pH, тогда **нионизированные формы молекул способны к проникновению через мембрану**. Поэтому, низкий pH желудка увеличивает концентрацию неионизированных слабо кислых препаратов, а высокий pH тонкого кишечника формирует неионизированные слабо основные препараты. И наоборот, слабо основные препараты в желудке и слабо кислые препараты в кишечнике находятся в ионизированной форме.

Таким образом, чем выше pH для слабо основных препаратов, тем больше неионизированных молекул. Для слабо кислых препаратов — больше ионизированных молекул, и наоборот, при низком pH.

Слабо кислые препараты находятся в основном в неионизированной форме в желудке, они абсорбируются главным образом в кишечнике. Причины этого: ограниченная поверхность желудка, проницаемость желудочной стенки для малых гидрофильных молекул и короткий по времени период нахождения ЛС в желудке.

Таким образом, большинство слабо кислых ЛС также абсорбируется в тонком кишечнике. Однако на скорость для кислых препаратов более раннее (непосредственно при попадании в тонкий кишечник) абсорбция основных препаратов.

Опорожнение желудка или желудочная эвакуация

Опорожнение желудка и прохождение пищи в кишечник регулируется гуморальной и нервной системами. Сокращения желудка и тонкой кишки скоординированы между собой.

Желудочная норма освобождения — это время, за которое желудок освобождается от своего содержимого, передав его в двенадцатиперстную кишку.

Отклонение от желудочной нормы освобождения в сторону увеличения способствует развитию задержки начала действия определённых препаратов и/или различных форм дозирования препаратов. Согласно теории разделения pH слабо основные препараты, ожидающие перехода в ионизированную форму в желудке, при медленном уровне желудочного освобождения могли бы отсрочить начало действия основных ЛС. На желудочную норму освобождения влияют следующие факторы:

Препараты, которые блокируют ацетилхолиновые рецепторы гладкомышечных клеток желудка, задерживают эвакуацию желудочного содержимого (например, атропин).

Высокая кислотность желудочного химуса также задерживает освобождение желудка.

Химический состав химуса в пределах желудка определяет желудочную норму освобождения. У людей жидкости выводят приблизительно за 12 мин, а твёрдые частицы — приблизительно за 2 ч, в зависимости от химического состава химуса. Углеводы эвакуируются быстрее, чем белки, а белки быстрее, чем жиры.



Опорожнение желудка или желудочная эвакуация

Желудочная норма освобождения может быть изменена посредством количества пищи. Например, **изменение количества твёрдой пищи** с 300 до 1692 г увеличивает продолжительность с 77 до 277 мин. **Размер частиц пищи** также имеет значение, оказывая влияние на стенки желудка, тем самым стимулируя желудочное освобождение.

Блокирование рецепторов тонкого кишечника (то есть, дуоденальных рецепторов, чувствительных к осмотическому давлению) гипертоническим или гипотоническим раствором замедляет желудочную норму освобождения.

Температура твёрдой или жидкой пищи может влиять на желудочную норму освобождения. Температура выше или ниже физиологической нормы (37 °C) может пропорционально уменьшить желудочную норму освобождения.

Другие факторы, такие как гнев и агитация могут увеличивать желудочную норму освобождения, тогда как депрессии или травмы, предположительно, уменьшают её. Положение тела также имеет значение. Например, стоя или лёжа на правом боку, может облегчить прохождение содержимого в тонкую кишку за счёт увеличения давления в проксимальной части желудка.

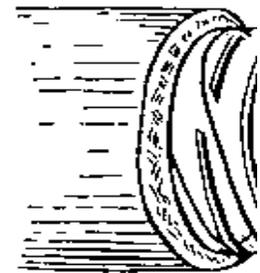
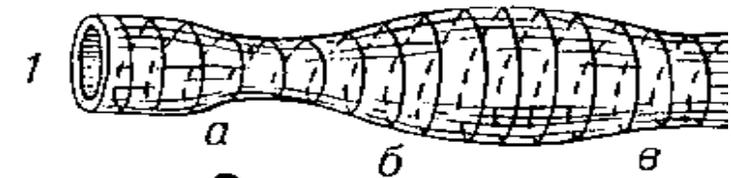
КИШЕЧНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ, определяемая как наименьшее время транзита через тонкий кишечник

Основной участок абсорбции в пищеварительном тракте — тонкая кишка.

Дуоденум и ободочная кишка имеют небольшую пощающую (абсорбционную) поверхность, а в свете ободочной кишки имеется много бактерий. Тонкая кишка имеет длину приблизительно 300–400 см, она кислая.

В двенадцатиперстной кишке pH — приблизительно 6,0 постепенно увеличивается всюду по ходу тонкого кишечника. Тонкая кишка очень богата пищеварительными ферментами (липазы, протеазы, амилазы, эстеразы и нуклеазы). Кроме того, желчь, поступающая в двенадцатиперстную кишку, богата мицеллами желчных солей, что способствует абсорбции жиров.

Большинство факторов, которые затрагивают скорость транзита, типа присутствия пищи и объёма пищи, также влияет на кишечную подвижность. Например, обильная пища, богатая жирами требует более долгих и сильных кишечных сокращений.



Первичное прохождение через печень



После того, как препараты и питательные вещества были абсорбированы эпителием, они попадают в капилляры подслизистой оболочки, которые в свою очередь подходят к венам тонкой кишки. Вены тонкой кишки, после соединения с венами селезёнки и поджелудочной железы, транспортируют препарат и питательные вещества через систему воротной вены в печень. В печени ретикулоэндотелиальные клетки абсорбируют питательные вещества, мелкие частицы и капли, а гепатоциты метаболизируют свободные ЛС и питательные вещества.

Ферментативная деятельность — самая важная детерминанта первичного прохождения через печень. Количество препарата, который элиминируется путём печёночного метаболизма, может быть оценен в терминах фракции или процента удаления — экстракционное отношение (ER), которое является отношением нормы метаболизма препарата через печень к норме поступления препарата в печень.

Количество препарата, которого будет доступно для проявления системного эффекта, можно оценить в терминах фракции доступности (F_{доступности}), которая избегает метаболизма первичного прохождения через печень:

$$F_{\text{доступности}} = 1 - ER \quad (3.5)$$

Фракция доступности для системного эффекта (то есть, биодоступность) значительно увеличивается с увеличением дозы препарата.

Влияние других факторов



икрофлора ЖКТ и ее метаболические побочные продукты могут снижать биодоступность и эффективность, и безопасность ЛС.

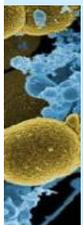
Одними из важнейших ферментов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков в организме человека, изозимы цитохрома Р450 (СYP) — самая важная и исследованная группа ферментов.

Системную доступность этих препаратов значительно влияет присутствие этого фермента не только в кишечнике, но также и в печени. Очевидно, присутствие ингибиторов или индукторов ферментативной системы увеличили бы или, наоборот, уменьшили бы доступность ЛС, соответственно.

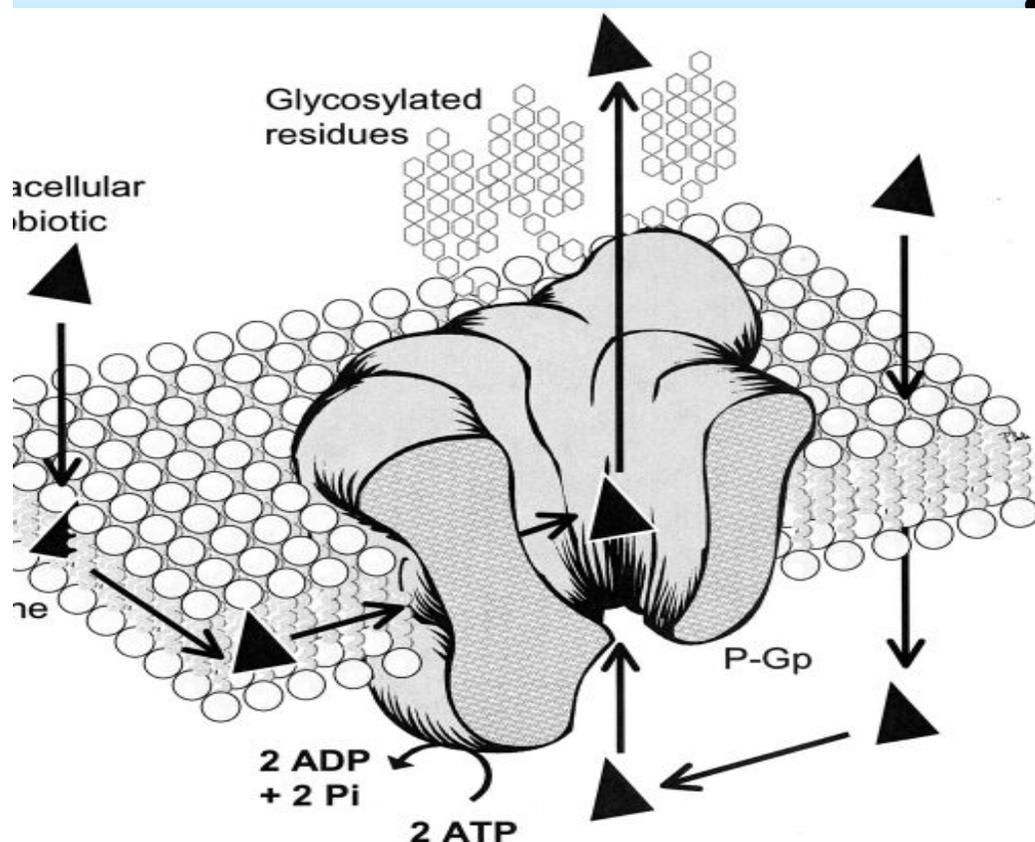
Физико-химические свойства ЛС (гидрофильность или гидрофобность, тип соли или кристалла) (например, гидрофобные β -адреноблокаторы пропранолол и метопролол имеют более быстрый уровень и степень всасывания, чем гидрофильные атенолол и надолол);

Выбор времени приема препаратов относительно режима питания (например, прием генициллина G или эритромицина за 1 ч до еды или спустя 2 ч после того, улучшает уровень и степень всасывания этих препаратов);

Разрушение и растворение твердой формы (различия в характере наполнителей лекарственных форм, как причина отличий в концентрациях ЛС в крови у одного и того же больного = отсутствие биоэквивалентности разных лекарственных форм).



Эффект гликопротеина-Р



- Трансмембранный активный транспортер;
 - АТФ-транспортер;
- Присутствует на мембране эпителиальных клеток, обращенных в просвет тонкого кишечника;
- Функции транспортера выведения или эффлюкса;
- Определяющая роль в прохождении ЛС сквозь мембрану клетки;
- Часть защитного механизма – вытесняет ксенобиотики из эпителиальных клеток = системная доступность пероральных ЛС ↓;
- Белок множественного лекарственного сопротивления или устойчивости для ряда противоопухолевых препаратов (антрацикл
- Дополняет по значимости СУР3А4.

Влияние пищи на всасывание препарата



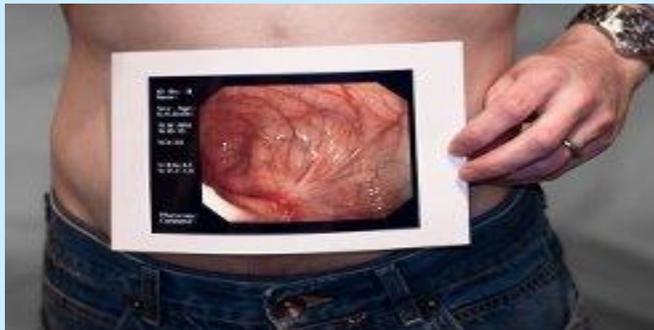
Замедление	Отсутствие влияния	Снижение	Повышение
оксициллин	Глибенкламид	Ацетилсалициловая кислота	Гидралазин
ацетилсалициловая кислота	Нитразепам	Изониазид	Гидрохлоротиазид
парацетамол	Оксазепам	Цефалоспорины	Гризеофульвин
метанид	Преднизолон	Кетоконазол	Дикумарол
доксин	Хлорпропамид	Леводопа	Фенитоин
аскорбида динитрат		Пенициллины	Карбамазепин
цефалоспорины		Рифампицин	Лабеталол
профурантоин		Соталол	Литий
сульфаниламиды		Сульфален	Нитрофурантоин
нобарбитал		Теofilлин	Пропранолол
пропамид		Тетрациклины	Спиронолактон
прометин		Фенацетин	Эритромицин

Влияние заболеваний (примеры)

Язвенный колит и болезнь Крона – значительно уменьшают степень всасываемости ЛС;

Сахарный диабет – отсроченное освобождение желудка;

Болевой синдром, снижение АД, кровотечение – достоверно снижают абсорбцию ЛС из пищеварительного тракта.



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АБСОРБЦИИ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

пассивная диффузия:

трансцеллюлярная (чрезклеточная)
диффузия;

парацеллюлярная (околоклеточная)
диффузия.

инсцеллюлярная диффузия,
осредованная носителем или курьером
(легчённая диффузия).

инсцеллюлярная диффузия посредством
копротеинового эффлюкса.

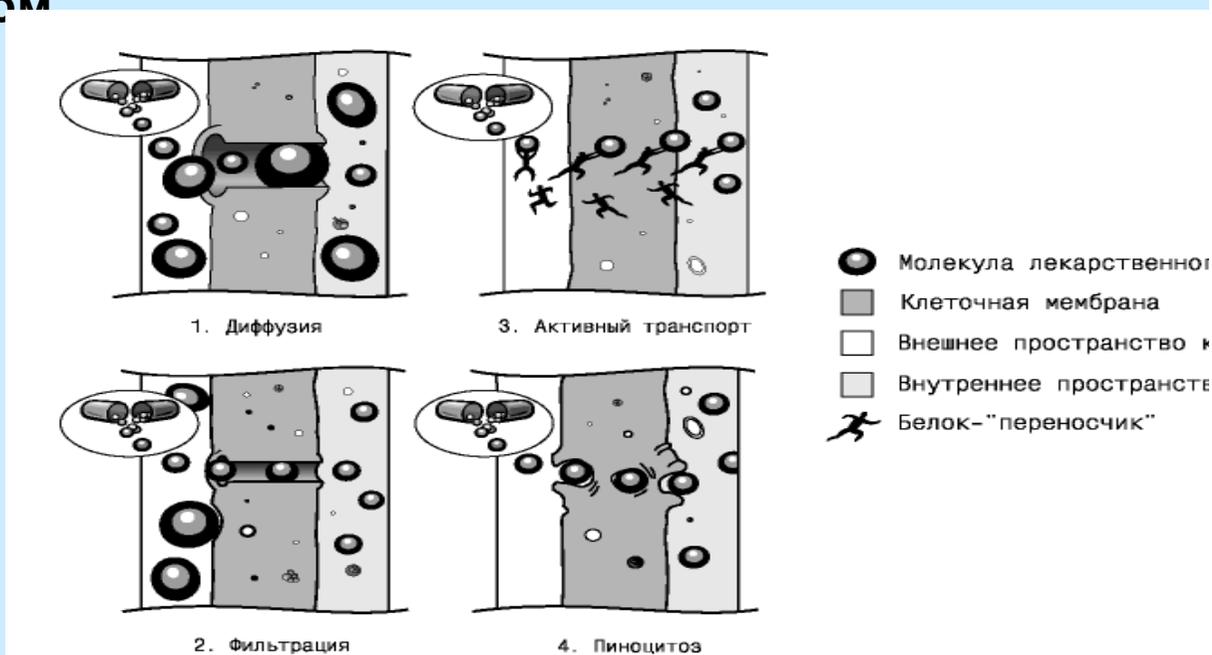
активный транспорт.

эндоцитоз.

и других механизма могут по возможности
вовлечены в абсорбцию препаратов из
пищеварительного тракта:

Сопротивление растворителю.

Ион-парная абсорбция.



Пассивная диффузия: трансклеточная и параклеточная



Пассивная диффузия играет важную роль в большом количестве физиологических процессов.

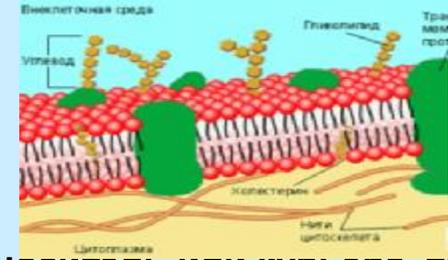
Большинство ЛС транспортируется через мембрану пищеварительного тракта путём пассивной диффузии.

Движущая сила в этом типе проникновения через барьер — разность концентрации между средой в полости пищеварительного тракта и системным кровообращением. Это означает, что концентрация препарата больше на участке поглощения.

Рассматривая большой объём системного кровотока и меньший объём жидкости в пищеварительном тракте можно констатировать, что концентрация препарата на участке всасывания больше, чем концентрация свободного препарата в системном кровотоке.



Трансцеллюлярная диффузия, опосредованная носителем или курьером (облегченная диффузия)



да абсорбция напоминает пассивную диффузию, но при этом опосредованно использует носителя или курьера, процесс называют трансцеллюлярной диффузией, опосредованной носителем или облегченной диффузией. Крупные гидрофильные молекулы, которые не распадаются в липидной части барьера, и, если их размеры больше, чем поры барьера, то они могут использовать другой тип транспорта. Мембрана содержит макромолекулы, которые действуют барьером и тем самым облегчают прохождение препарата через мембрану, не затрачивая при этом энергию. Скорость прохождения зависит от следующих факторов:

градиент концентрации препарата;

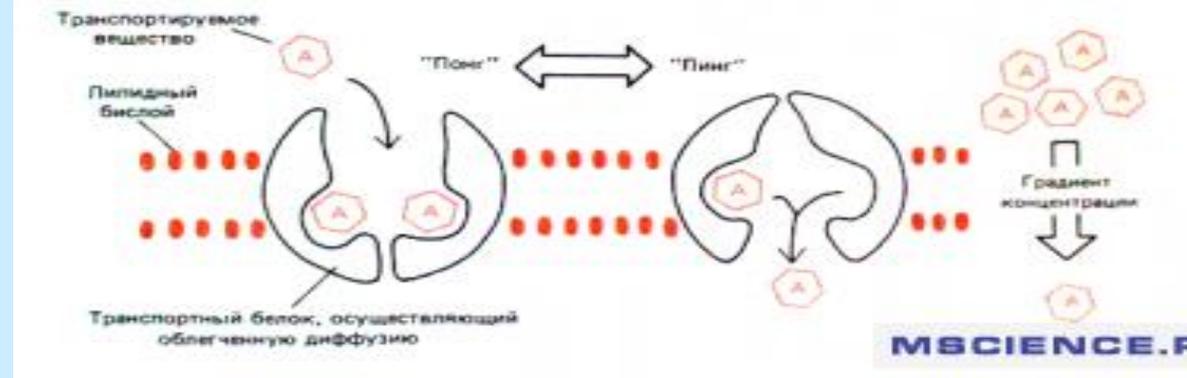
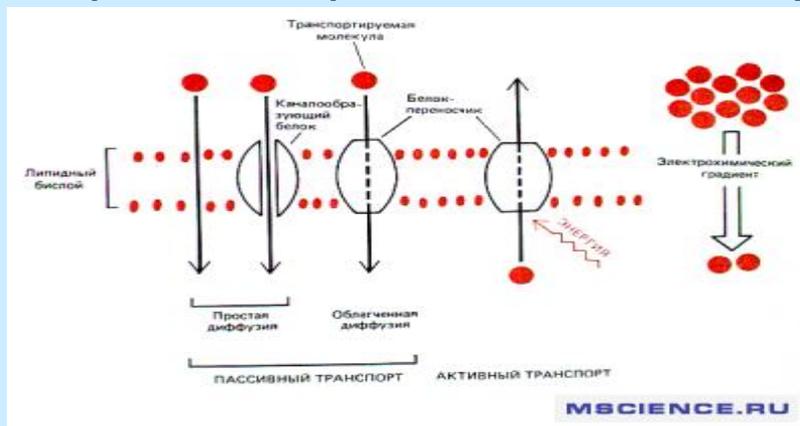
количество макромолекул (то есть, курьеров), предоставленных для абсорбции;

уровень пересмотренного взаимодействия препарата с курьером (то есть, и вместе — на входе в мембрану и порознь — на выходе из мембраны);

коэффициент прохождения комплекса курьер-препарат через мембрану.

видно, что воздействие любого из предложенных механизмов может ограничивать абсорбцию.

я облегченный транспорт — это процесс, не требующий энергетических затрат и который не противостоит градиенту концентрации, тем не менее он имеет существенные отличия пассивной диффузии. В отличие от пассивной диффузии этот процесс зависит от количества курьеров, находящихся в барьере, что в свою очередь может проявиться, так называемым, феноменом насыщения или сатурации. Поэтому, при высоких концентрациях препаратов абсорбционная кинетика может стать нелинейной. Важно отметить, что только несколько экзогенных составляющих используют облегченный транспорт. Среди них — эндокринные стероиды (рецептор-опосредованная клеточная абсорбция), и витамин B12 (гликопротеин-опосредованный кишечный транспорт).



Трансцеллюлярная диффузия посредством Р-гликопротеинового эффлюкса

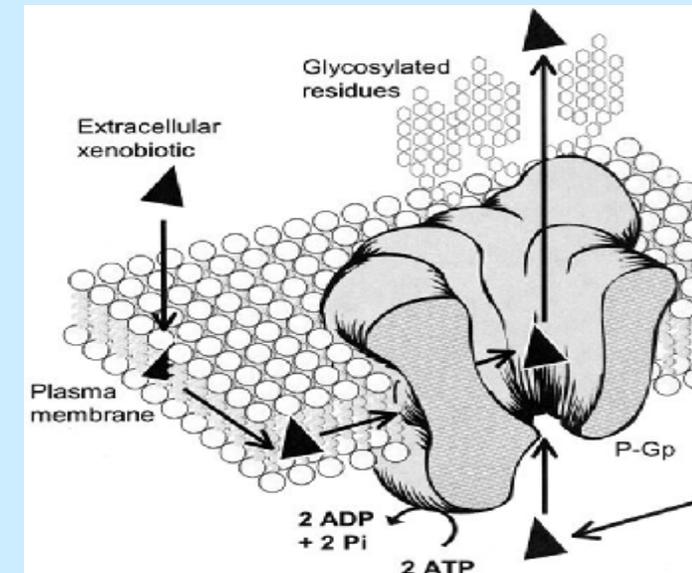
гликопротеин с молекулярной массой 170 кД — АТФ-зависимый транспортёр эффлюкса из мембраны, который взаимодействует с большим количеством ксенобиотиков.

Этот белок распространён в большом количестве тканей, особенно в эпителиальных клетках пищеварительного тракта, печени, почках, поджелудочной железе и в эндотелиях эндотелия мозга и яичек.

Его главная физиологическая роль — предотвратить смерть клетки путём перекачки препарата из клетки против градиента концентрации.

Этот белок известен как ответственный за, так называемое, множественное лекарственное сопротивление. Снижая внутриклеточные концентрации препаратов, он препятствует им в достижении их терапевтических целей.

Функция Р-гликопротеина состоит в ограничении абсорбции в пищеварительном тракте и биодоступности ЛС, имеет важное защитное значение для организма человека.



Активный транспорт

Активном транспорте, подобном облегчённому транспорту, курьеры пользуются, чтобы передать через барьер определённые молекулы. Курьеры — это белки, и, в противоположность облегчённому транспорту, требуют затрат энергии для абсорбции. Активный транспорт исходит, главным образом, против градиента концентрации и только в некоторых органах, типа кишечника, печени и почек. Поскольку процесс требует затрат энергии, а концентрация курьеров белка ограничена, то активный транспорт способен к проявлению эффекта насыщения (сaturации). Кроме того, курьеры белка подвержены конкурентному ингибированию составами подобной структуры. Пути активного транспорта в тонком кишечнике необходимы для транспорта определённых питательных веществ, типа урата, холина, производных гистамина и солей желчи. Молекулы препарата, структурно похожие на эти питательные вещества, используют те же самые пути абсорбции. Например, противоопухолевый препарат фторурацил использует путь урата, а другой противоопухолевый препарат, метотрексат, использует путь производных фолата.

Механизм активного транспорта не известен. Очевидно, курьеры должны быть весьма специфичными для определённых составов ЛС. Однако, определённые постулирования допустимы как вероятные гипотезы. Например, белковый курьер может захватить молекулу препарата, пройти через не требующее энергии конформационное изменение и, перевернувшись на 180°, выпустить его в противоположной полости. Другой сценарий — то, что белковый курьер мог бы быть очень большой молекулой со связанными между собой участками и функциональными группами через всю её поверхность, и тем самым способна перевозить молекулы препарата между связанными участками противоположной стороне.



Пиноцитоз

В этом типе абсорбции ЛС с большими молекулами, типа белков или липофильных курьеров, таких как липосомы или капельки микроэмульсии, могут пересекать мембрану путём физического принуждения или путём «питывания» мембраной молекулы препарата или комплекса (препарата вместе с курьером).

Процесс начинается, когда мембрана «хватывает» молекулу или частицу, прерывается и формирует покрытую мембраной частицу. Затем покрытая молекула или частица транспортируется сквозь барьер на противоположной стороне, где препарат или частица выпускается.

Мы знаем очень немного о физиологическом значении пиноцитоза. Он не относится к главным механизмам абсорбции препаратов, хотя этот процесс мог бы быть ответственным за транспортировку малых количеств макромолекул.

