

Лекция № 3

БИОФАРМАЦИЯ.
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ

План

1. **Биофармация как научное направление.**
Предпосылки возникновения биофармации.
2. **Основные задачи биофармации.**
3. **Оригинальные и воспроизведенные препараты.**
4. **Фармацевтические факторы.**
5. **Фармацевтические факторы и фармакокинетика.**

Биофармация — современная отрасль фармацевтической науки, предметом исследования которой является обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ в лекарственных формах, самих лекарственных форм и терапевтическим действием, которое они оказывают. Поскольку фармакотерапевтическая эффективность препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, а также влиянию на них физико-химических свойств лекарственных форм. Особенно актуальны биофармацевтические исследования в области определения эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных препаратов.

Несмотря на известные эмпирические наблюдения древних врачей о влиянии добавок меда и некоторых растительных средств на уровень действия лекарственных веществ, свое развитие биофармация получила значительно позднее. В XIX веке зарубежные и отечественные ученые экспериментально установили зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения; доказали влияние поверхностно-активных веществ на процессы всасывания лекарств. Стала очевидной несостоятельность прежних методов оценки лекарственных препаратов, которые сводились в основном к их товароведческой характеристике и стандартизации по количественному содержанию действующих ингредиентов. Однако эти факты оставались незамеченными фармацией вследствие недостаточного научного обоснования.

В США в одной из клиник было установлено, что действие таблеток лекарственных препаратов, содержащих одинаковое лекарственное вещество в одинаковых дозах, действующих на процессы свертывания крови, но различных фармацевтических фирм, различается по активности. Химическим анализом не обнаружено никаких отклонений в содержании лекарственного вещества в таблетках обеих фирм. Это был один из первых случаев установленной терапевтической неэквивалентности препаратов. Подобное явление обнаружено у многих антибиотиков (тетрациклинов, левомицетина, эритромецина), стероидных гормонов, сульфаниламидов и др.

Последующие результаты биофармацевтических исследований оказались настолько значительными, что привели становлению нового направления — биофармации, отражающей биологическую оценку готовых лекарственных средств и препаратов, решающей вопросы взаимосвязи и взаимоотношений лекарственных препаратов как особых физико-химических систем, так и макроорганизма как биологической системы.

Цель биофармации как науки — теоретическое и экспериментальное обоснование создания новых лекарственных препаратов и совершенствование имеющихся с учетом повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм.

Основные направления современных биофармацевтических исследований включают:

- ▶ разработка экспериментально-теоретических основ биофармацевтического скрининга;
- ▶ изучение влияния фармацевтических и других переменных факторов на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм;
- ▶ изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;
- ▶ изучение механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов готовой лекарственной формы с белками и липидами мембран различных клеток;
- ▶ разработка высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях человека и животных;
- ▶ поиск новых модуляторов биодоступности;
- ▶ создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность (БД) действующих веществ;
- ▶ изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Биофармация становится базисом при разработке состава и технологии лекарственных форм. Особенно тщательное изучение биофармацевтических характеристик лекарств необходимо в тех лекарственных формах, которые содержат системно действующие лекарственные вещества и в которых процессу абсорбции должен предшествовать процесс высвобождения. Это пероральные, оральные, ректальные, перкутанные (мази, кремы, пасты и другие) лекарственные формы, а также лекарства нового поколения — терапевтические транспортные системы, используемые как для местного, так и для системного лечения. Не менее важным является биофармацевтическое изучение лекарственных форм, предназначенных для локального (местного) применения (глазные, назальные, ушные, ингаляционные, вагинальные препараты). Например, поскольку слизистая оболочка носа, а также легкие способны абсорбировать лекарственные вещества, действующие системно, то с терапевтической точки зрения эти органы могут использоваться значительно шире для лечения различных заболеваний; в связи с этим возрастают многочисленные данные о биофармацевтических характеристиках таких лекарственных форм.

Совершенствование традиционных лекарственных форм, создание и производство современных лекарств с контролируемым высвобождением и направленной доставкой лекарственных веществ — серьезное достижение технологии лекарств,

которое стало возможным только на основе комплексных химико-технологических и биофармацевтических экспериментальных исследований.

Научоемкий процесс разработки и внедрения нового лекарственного препарата включает в себя несколько этапов, а его продолжительность составляет от 10 до 15 лет, реализация данного процесса возможна при участии различных специалистов — химиков, технологов, фармакологов и др.

Содержание приведенных направлений исследовательской работы указывает на то, что биофармацевтические и химико-технологические исследования в области создания и внедрения в медицинскую практику лекарственных препаратов крайне необходимы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены две группы препаратов: оригинальные и воспроизведенные (дженерики от англ. *generic* — общий). Проблема выбора лекарственного препарата из числа оригинальных и воспроизведенных, в том числе на основании их эквивалентности является важной как для пациентов, так для врачей и фармацевтических работников.

Оригинальные препараты (инновационные лекарственные препараты) — впервые синтезированные или выделенные из сырья растительного, животного или микробиологического происхождения, прошедшие полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок, как правило, на период от 15 до 25 лет.

По истечении срока действия патента любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального лекарственного препарата, т. е. создать воспроизведенный препарат.

Воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, полученный после истечения срока патентной защиты оригинального препарата. Воспроизведенный лекарственный препарат содержит то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме как оригинальный, но произведен не разработчиком, а другим производителем и без лицензии разработчика. Это препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с инновационным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый другим производителем, но не разработчиком оригинального лекарственного препарата и без лицензии разработчика, как правило, после истечения срока патентной защиты и на основании оценки регистрационного досье и определения биоэквивалентности в сокращенном объеме.

Генерические препараты выпускаются на фармацевтический рынок под международным непатентованным названием (МНН) или новым оригинальным

патентованным названием. Достойную конкуренцию на рынке оригинальным лекарственным препаратам способны составить марочные дженерики, например «Энап» (КРКА). Учитывая, что создание и изучение дженериков существенно менее затратно по сравнению с оригинальными лекарственными препаратами, генерический препарат всегда дешевле.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭНАЛАПРИЛА

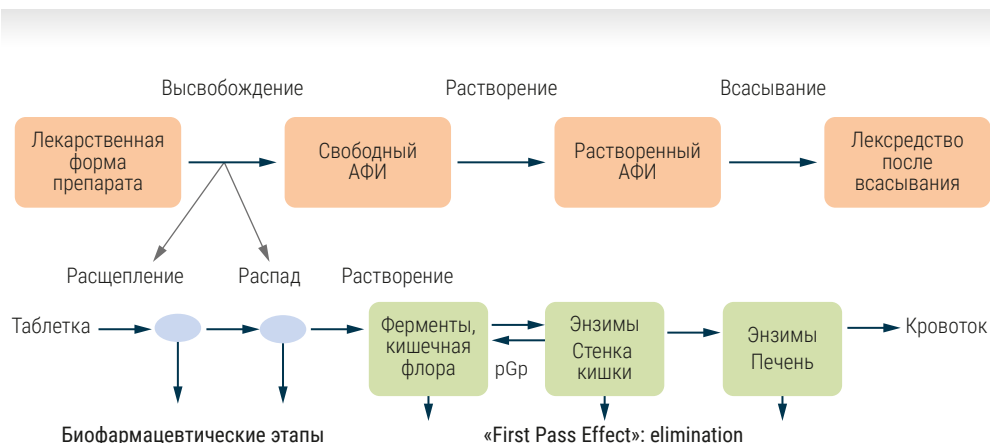
Оригинальный препарат	Воспроизведенный препарат
Ренитек (Эналаприла Малеат, MSD)	Багоприл
	Берлиприл
	Вазопрен
	Веро-Эналаприл
	Инворил
	Кальпирен
	Миниприл
	Миоприл
	Нормапресс
	Рениприл
	Эднит
	Эназил
	Эналакор
	Эналаприл
	Эналаприл ICN
	Эналаприл-Аджио
	Эналаприл-Акос
	

Таким образом, одной из задач биофармации в настоящее время является научно-обоснованное сравнение эффективности и эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

На терапевтическую активность ЛВ оказывают влияние физиологические, биохимические и фармацевтические факторы. К физиологическим относятся возраст, пол, состояние организма (здоровый или с патологией).

Технологические (галеновые препараты) факторы биодоступности



К биохимическим — состояние клеточных мембран, активность клетки, наличие эндогенных субстратов, накапливаемых при различных заболеваниях (билирубин, жирные кислоты и т.д.).

Фармацевтические факторы — факторы, оказывающие влияние на процесс высвобождения и всасывания ЛВ из лекарственной формы.

Лечебный эффект лекарственного средства (ЛС) зависит от совокупного влияния различных факторов на нахождение ЛВ в организме (см. таблицу).

При этом на каждом этапе нахождения ЛВ в организме влияние оказывают различные факторы.

ТАБЛИЦА 1. «ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ» ЛЕКАРСТВА В ОРГАНИЗМЕ

Стадии адсорбции	Факторы, влияющие на скорость и полноту степени всасывания (абсорбция) ЛВ
1-я Лекарство (ЛВ в ЛФ) в месте введения	Фармацевтические
2-я Лекарство в биожидкости на месте всасывания	Физиологические и фармацевтические
3-я Лекарство в биожидкости (в крови, тканях)	Биохимические и физиологические
4-я Элиминация продуктов биотрансформации ЛВ(через почки, ЖКТ, легкие и др.)	Биохимические

1-я стадия. Непосредственный путь введения ЛВ (пероральный, ректальный, нанесение на кожу или слизистую оболочку, инъекционный и т.д.). На данной стадии ЛВ высвобождается из формы (таблетки, суппозитория, мази и др.) и диффундирует до назначенного места всасывания (адсорбция).

2-я стадия. Характеризуется переходом ЛВ в биологическую жидкость и всасыванием его. Особенности реакции на ЛВ при старении во многом обусловлены фармакокинетическими причинами: нарушением всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛВ.

3-я стадия. Отличается от первых двух тем, что ЛВ или его метаболиты распределяются в кровеносном русле или тканях.

4-я стадия. Движение характеризуется биотрансформацией ЛВ и их метаболитов и элиминацией (выведение) конечных продуктов через почки, ЖКТ, легкие, потовые железы. При этом важными являются биохимические факторы.

Активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов, к которым относятся:

- ▶ физическое состояние лекарственного вещества;
- ▶ простая химическая модификация лекарственного вещества;
- ▶ вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество);
- ▶ лекарственная форма и пути ее введения в организм;
- ▶ технологический процесс.

ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:

- ▶ степень измельчения или дисперсность лекарственных веществ;
- ▶ полиморфизм лекарственных веществ;
- ▶ агрегатное состояние (аморфность, кристалличность, форма и характер кристаллов);
- ▶ физико-химические свойства (рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления);
- ▶ поверхностные свойства лекарственного вещества (поверхностное натяжение и т. д.);
- ▶ степень чистоты (вид и количество загрязнений, в том числе наличие микроорганизмов, аллергенов, вяжущих веществ и др.).

Физическое состояние лекарственных веществ оказывает влияние на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, терапевтическую эффективность, скорость всасывания, распространения и выведения его из организма.

Наиболее существенно влияют на фармакотерапию степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ.

Дисперсность лекарственного вещества оказывает влияние не только на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпную массу, однородность смешивания, точность дозирования, но и на скорость и полноту всасывания лекарственного вещества, а также его концентрацию в биологических жидкостях при любых способах его назначения в виде различных лекарственных форм.

Например, в таблетках, распавшихся в желудке, величина частиц значительно превосходит размер частиц порошка, вследствие чего и концентрация действующего вещества после приема таблетки ниже, чем после приема порошка.

При уменьшении частиц гризеофульвина с 10 до 2,6 мкм резко возрастает его всасывание в желудочно-кишечном тракте, что позволяет в два раза снизить его терапевтическую дозу.

Полиморфизм — это способность химического вещества образовывать в различных условиях кристаллизации кристаллы, отличающиеся друг от друга классом симметрии или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами.

Полиморфные модификации одного и того же вещества характеризуются различными константами стабильности, температурой фазового перехода, растворимостью, что в конечном итоге и определяет как стабильность вещества, так и его фармакологическую активность. Особое значение имеет растворимость различных полиморфных модификаций, так как от нее зависит абсорбция (всасывание) лекарственных веществ.

Процесс растворения также оказывает влияние на эффективность лекарственных препаратов. Растворимость веществ зависит в большей мере от их поверхностных свойств, в том числе от степени их измельчения. Значительное различие в величине частиц лекарственного вещества может привести к неодинаковой скорости всасывания и содержания в биологических жидкостях одного и того же препарата, а следовательно, к возможной его клинической неэквивалентности.

Обычно более растворимые вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм, быстрее всасываются, быстрее проявляют лечебное действие. В то же время для пролонгирования действия более пригодны труднорастворимые лекарственные вещества. Чтобы получить такие лекарственные вещества, иногда создают среду, в которой препарат не растворяется.

На терапевтическую активность лекарственных веществ существенное влияние оказывают также их оптические свойства. Среди оптических изомеров нет химического различия, но каждый из них вращает плоскость поляризованного луча в определенном направлении. Несмотря на то, что химический анализ полностью подтверждает наличие одного и того же вещества в лекарственных препаратах с различными изомерами, они не будут терапевтически эквивалентны.

При всасывании препарата в желудочно-кишечном тракте большую роль играет степень ионизации вещества. В зависимости от концентрации водородных ионов лекарственные вещества могут быть в ионизированной или неионизированной форме. Показатель pH влияет также на растворимость, коэффициент распределения лекарственных веществ, мембранный потенциал и поверхностную активность.

ПРОСТАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ

Простая химическая модификация лекарственных средств — использование лекарственного средства в разных химических соединениях (соль, основание, кислота, эфир, комплексное соединение и другие), в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

Например: новокаин — основание и новокаина гидрохлорид — соль; кодеин — основание и кодеина фосфат — соль; кофеин — основание и кофеин-бензоат натрия — соль; кислота альгиновая и натриевая или кальциевая соли кислоты альгиновой.

При замене иона водорода в кислоте аскорбиновой на ион натрия последняя приобретает способность изменять в большей степени электролитный баланс организма и проявлять нехарактерные для нее свойства — угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом.

Биофармация уделяет серьезное внимание изучению фактора простой химической модификации, так как его влияние на фармакокинетику лекарственных веществ позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарственных препаратов, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их препаратов.

На основании биофармацевтических исследований было доказано, что произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества из технологических или экономических соображений недопустима.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ и показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к ним, унаследованного фармацией еще из далекого прошлого.

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 влиянием различных причин и сочетаний (комплексобразования и адсорбции, молекулярных реакций и так далее), в результате чего может резко изменяться скорость и полнота

всасывания лекарственного препарата. Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами происходит как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и в процессе их хранения.

Механизм влияния вспомогательных веществ на БД может быть различным. Основной причиной изменения биологической активности является химическое взаимодействие между ингредиентами в системе «ЛВ – вспомогательное вещество» с образованием комплексов полимеров, мицелл, ассоциатов мицелл, макромолекул высокомолекулярного соединения (ВМС), хемосорбции и др. Образующиеся соединения могут быть весьма прочными или, наоборот, легко разрушаемыми, характеризоваться высокой поверхностной активностью или сбалансированной энергией системы, усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию лекарственного вещества и т.д.

Вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое действие лекарственного вещества, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.

Например, комплекс амфетамина с карбоксиметилцеллюлозой практически не всасывается, и соответственно не обеспечивается фармакологический эффект.

Фенобарбитал в полиэтиленгликоле слабо растворяется и, как следствие, не всасывается. Комплексы теофиллинфенобарбитал и кальций тетрациклиновый – труднорастворимые соединения и практически не всасываются.

Вспомогательные вещества могут не только снижать фармакологическое действие лекарственных средств, но и образовывать соединения, которые, наоборот, характеризуются высокой степенью растворения и БД (например, ПВП с преднизолоном; поливинилпирролидон с гризеофульвином; ПВП с салициламидом; сорбит с салициловой кислотой; норсульфазол с мочевиной).

Иногда при определенном композиционном составе вспомогательные вещества становятся действующими веществами, а активные ингредиенты – вспомогательными веществами.

Маннит выполняет роль наполнителей в таблетках, а в жидких лекарственных формах действует как слабительное. А такие действующие вещества, как уретан, антипирин, хинин, применяются для солюбилизации и пролонгирования ряда лекарственных веществ, изменяя уровень фармакокинетики.

В специальной литературе известны примеры влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность. Например, лактоза сводит к минимуму действие изониазида, но усиливает действие тестостерона, замедляет действие барбитала. Твин-80 усиливает абсорбцию витаминов А, D, Е.

В связи с производством новых основ изменилось представление о терапевтическом действии мазей. Применение эмульсионных основ обеспечивает более легкую диффузию лекарственного вещества через кожу и расширяет возможности введения лекарственных веществ как в масляную, так и в водную фазы.

Например, белковые препараты, гелеобразные структуры, растворы ВМС затрудняют резорбцию лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте (альмагель).

Мази, приготовленные на вазелине, оказывают поверхностное действие, так как вазелин плохо проникает в кожу и преграждает доступ лекарственного вещества к тканям (мази сульфаниламидов, фенолов, антибиотиков и др.).

Замена вазелин-ланолиновой основы на полиэтиленгликолевую в комбинированной мази «Левосин» позволила в 20–80 раз повысить ее антимикробное действие.

Таким образом, нельзя провести четкой границы между действующим веществом и вспомогательным веществом в лекарственной форме, и поэтому современная фармацевтическая наука выдвигает требование при разработке новых лекарственных средств: установить степень влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств. Необоснованное применение вспомогательного вещества может привести к снижению, усилению, изменению лечебного эффекта или полной потере лечебного действия лекарственного вещества.

ВИД ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ПУТИ ЕЕ ВВЕДЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

Многочисленными исследованиями о влиянии лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме.

Лекарственная форма — это рациональная с фармакологической точки зрения, удобная для приема и хранения форма лекарственного вещества, обеспечивающая его оптимальный терапевтический эффект при минимуме побочного действия.

Важнейшей задачей при разработке и приготовлении лекарственной формы является обеспечение оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания субстанции. Данным условиям подчинены все остальные требования, которым должна отвечать лекарственная форма.

Степень влияния лекарственной формы на процессы всасывания определяется способностью высвобождения активной субстанции из пероральной лекарственной формы и возможностью контакта со слизистыми желудка, кишечника и взаимодействия с их секретами. По **степени высвобождения** и соответственно **лучшей биологической доступности** все пероральные лекарственные средства можно расположить в такой ряд: растворы—эмульсии—суспензии—порошки—гранулы—таблетки.

На основании многочисленных биофармацевтических исследований и научного обоснования влияния данного фактора можно создавать лекарственные препараты с заданными фармакокинетическими свойствами, в которых заложен

определенный фармакологический эффект: синергизм, потенцирование, антагонизм, пролонгирование, дифференцированное или направленное действие, расширение антибактериального спектра и др.

Замена таблетированных форм теофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, дигоксина на ректальные суппозитории значительно увеличивает их биологическую доступность. Применение ректальных форм этих препаратов позволяет уменьшить их дозу. Суппозиториями можно заменить введение этих препаратов в виде инъекций, так как ректальный путь введения по биодоступности приравняется к инъекционному и позволяет не травмировать больного. Широко известный противоишемический препарат «Тринитролонг» лучше вводить в виде пластинок. Эта лекарственная форма позволяет индивидуально дозировать препараты, обеспечивая бесперебойное и максимальное терапевтическое действие. Так, взамен обычных капсул амоксициллина (БД 75%) выпускается препарат «Флемоксина сольутаб» (БД 95%).

Таким образом, лекарственная форма должна быть удобной для применения, выгодной и рациональной не только с экономической, эстетической сторон, но прежде всего с точки зрения фармакодинамики препарата и обеспечения современных требований фармакотерапии.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

В аптеках и на заводах лекарственные препараты готовятся в точном соответствии с положениями общей технологии и оцениваются исходя из товароведческих принципов по массе, консистенции, геометрической форме, содержанию действующих веществ и др.

В настоящее время доказано, что способ получения лекарственного препарата во многом определяет стабильность лекарственного вещества, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность.

Технологические стадии имеют свои параметры и режимы, которые указываются в технологическом регламенте. Несоблюдение этих параметров приводит к определенному изменению лекарственных веществ во время обработки, поскольку все виды механического, лучевого, теплового, звукового и других воздействий вызывают деструкцию (механо-крекинг) молекул. Известны явления криолиза, пиролиза, фотолиза, радиолиза, механолиза, вызывающие механические превращения в веществе, которые ответственны за инактивацию действующих веществ или за токсичность полученных соединений.

В результате механокрекинга молекул появляются свободные радикалы, которые в свободнорадикальной реакции могут вступать в химическую связь с кислородом, образуя токсичные пероксидные соединения, или могут взаимодействовать между собой, образуя неактивные полимеры.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Современные биофармацевтические исследования направлены на установление зависимости между фармакокинетическими характеристиками препаратов и выбором его физико-химических параметров, лекарственной формы и пути введения, вспомогательных веществ и технологического процесса.

Степень фармакологического действия препарата зависит прежде всего от количества лекарственного вещества, всасывающегося в организм. В свою очередь на процесс всасывания влияет такой фармацевтический фактор, как лекарственная форма и путь ее введения, правильный подбор которой создает необходимые условия для высвобождения и транспорта веществ с места введения в область фармакологического действия. При высвобождении лекарственного вещества из лекарственной формы немаловажную роль играют также его физико-химические свойства (например, степень дисперсности, растворимость, липофильность и др.), природа вспомогательных веществ и их количество, а также эндогенные факторы организма.

Процесс всасывания зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. Повысить всасываемость ионогенных гидрофильных лекарственных средств можно путем использования липофильных противоионов, а чтобы ускорить трансдермальную доставку лекарственных веществ, прибегают к помощи так называемых промоторов. В качестве лекарств, используемых для введения в состав трансдермальных композиций, описаны диклофенак, атропина сульфат, скополамина гидробромид и др.

Попадая в кровоток, вещество взаимодействует с белками плазмы крови и ферментами, катализирующими метаболизм лекарственных препаратов, проходит определенный путь, в результате чего частично или полностью теряется его активность. Наибольшее терапевтическое действие оказывают лекарственные формы для инъекций, в частности внутривенные и внутрисосудистые. Сохранению максимальной терапевтической активности способствуют используемые в последние годы липосомальные лекарственные формы, которые доставляют соединения в область локализации патологического процесса и только там высвобождают лекарственные вещества. Появились данные о ниосомах (везикулы на основе неионогенных поверхностно-активных веществ (ПАВ), в частности полиоксиэтиленалкильных эфиров), которые рассматриваются как интересная и перспективная лекарственная форма для оптимизации введения лекарственных средств через кожу и слизистые оболочки.

Стереофармакокинетика. При использовании в медицинской практике хиральных препаратов, имеющих в структуре один или несколько оптически активных центров (смесь энантиомеров), существенно меняется фармакологическая активность.

На метаболизм значительное влияние оказывает простая химическая модификация. Новая функциональная группа, введенная в молекулу вещества, в результате химических реакций, протекающих в организме, изменяет характер и силу терапевтического действия как в сторону повышения его фармакологической активности (пролекарства), так и в сторону его снижения. При этом изменяется эффект первого прохождения через печень, которая является основным органом метаболизма большинства лекарственных препаратов. В результате метаболизма соединение может стать электрофильным по химической природе и взаимодействовать с биологическими макромолекулами, вызывая токсические явления, мутагенез, канцерогенез и т.п.

При выделении препаратов также необходимо учитывать фармацевтические факторы.

Среди физико-химических характеристик препарата, влияющих на экскрецию, большое значение имеет относительная молекулярная масса. Так, с мочой выводятся вещества, имеющие молекулярную массу менее 300. Если молекулярная масса более 300, пропорциональная часть лекарственного препарата выделяется с желчью.

Существенное влияние на выведение имеет pH мочи и лекарственных препаратов. Так, препараты, имеющие кислую среду, быстро выводятся при кислой реакции мочи, и, напротив, слабые основания — при щелочной среде. Например, элиминация морфина гидрохлорида, кодеина фосфата, хинина сульфата, новокаина увеличивается при кислой моче, а в щелочной среде быстрее выводятся производные барбитуровой кислоты, салицилатов и сульфаниламидные препараты.