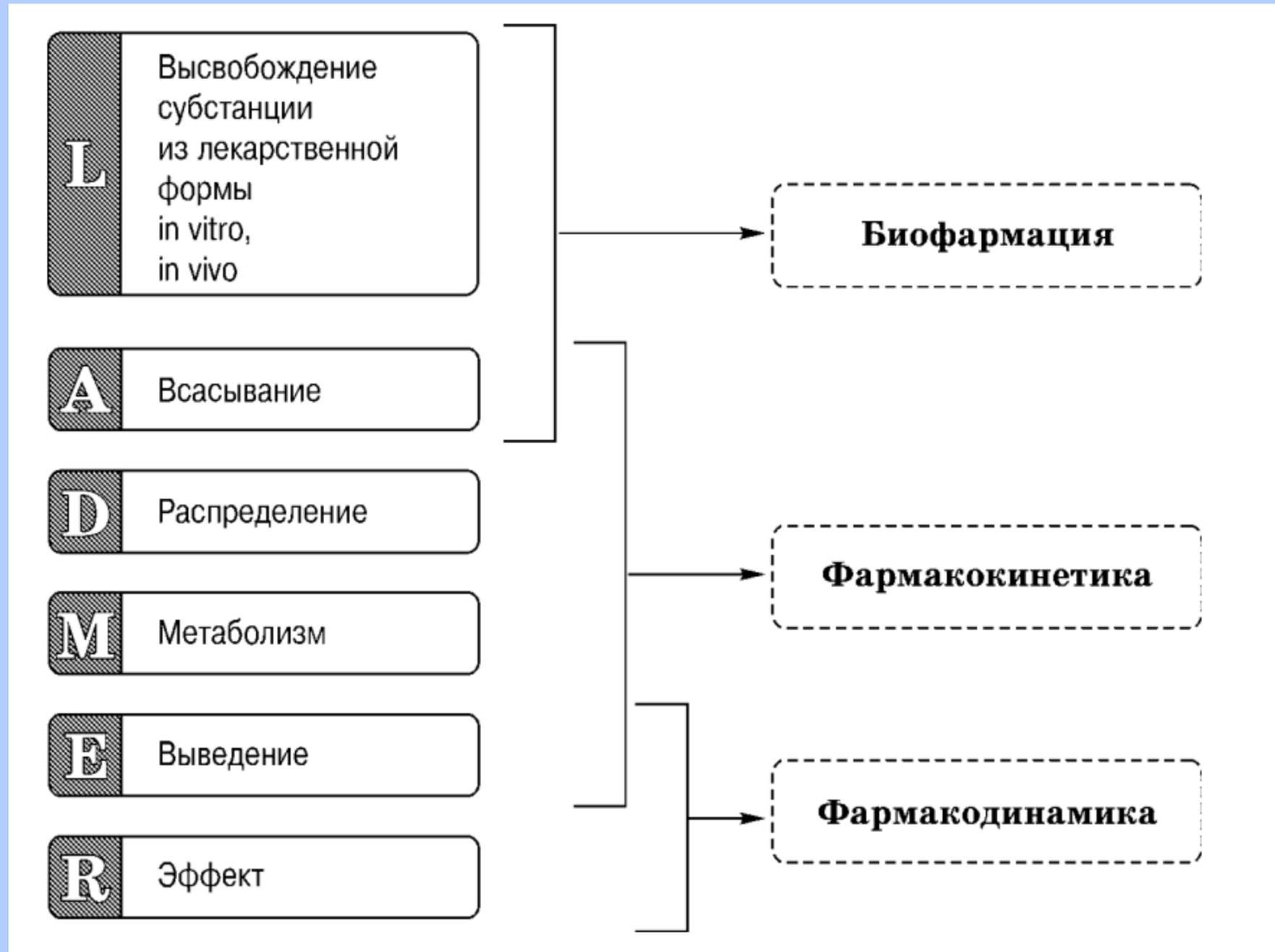




Биодоступность



LADMER



Общий термин, характеризующий отдельные участки взаимодействия лекарственного средства с организмом (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Response)

Биологическая доступность определяется **относительным** количеством активной фармацевтической субстанции (АФС), достигшей системного кровотока (степень биодоступности) и скоростью, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания), а также продолжительностью нахождения ее в определенной концентрации в организме.

Понятие биологической доступности признано XVII Ассамблеей ВОЗ в 1974 г.

Степень биодоступности

- Степень биодоступности – отношение количества неизменной АФС, абсорбированной и обнаруживаемой в крови после ее назначения в виде исследуемой лекарственной формы, к ее количеству в крови после назначения в стандартной лекарственной форме, выраженное в процентах:

$$\text{Степень БД} = \text{В} / \text{А} \times 100 \%$$

В – количество АФС в крови после назначения в виде исследуемой ЛФ, мг

А - количество АФС в крови после назначения в виде стандартной ЛФ, мг

Исследование биологической доступности

отвечает на вопросы:

- Какая часть дозы фармацевтической субстанции абсорбировалась;
- Как быстро происходила абсорбция;
- Как долго фармацевтическая субстанция находилась в организме;
- В какой концентрации фармацевтическая субстанция распределилась во внутренней среде организма.

Абсолютная биодоступность

- Абсолютная биодоступность (F, %) применяется для оценки общего количества АФС, поступившего из данного лекарственного препарата в кровь пациента, по сравнению с раствором того же вещества, введенного внутривенно.

$$F = \frac{[AUC]_{po} \cdot dose_{iv}}{[AUC]_{iv} \cdot dose_{po}}$$

[AUC] – площади под фармакокинетической кривой

dose – дозировка АФС

po – перорально

iv - внутривенно

В качестве стандартной ЛФ при определении абсолютной биологической доступности применяют раствор для внутривенного введения, который обеспечивает немедленное и полное поступление АФС в большой круг кровообращения.

В аннотациях на ЛП указывается абсолютная биодоступность. Для пероральных ЛП она считается оптимальной в пределах 40 – 60 %.

Относительная биодоступность

- Относительная биодоступность (RF, %) – отношение (в %) количества АФС, всосавшегося после внесосудистого введения в изучаемой ЛФ, к количеству АФС, поступившему в системный кровоток после внесосудистого введения в той же дозе

$$RF = \frac{[AUC]_A \cdot dose_B}{[AUC]_B \cdot dose_A}$$

Относительную биодоступность измеряют в сравнении с эталонным препаратом при одном и том же пути введения

Общая биодоступность

- Для препаратов в значительной мере подвергающихся метаболизму в печени при пероральном приеме, используется понятие – **общая биодоступность**.
- **Общая биодоступность** – часть принятой внутрь дозы лекарственного препарата, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате пресистемного метаболизма («Эффект первого прохождения»)

Методы определения биодоступности

- **Фармакодинамический метод** – основан на измерении фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество или его активные метаболиты (сложен, носит разрушающий характер).
- **Фармакокинетический метод** – измерение концентрации лекарственного вещества или его метаболитов в биожидкости (плазма крови, моча) во времени. На основании полученных данных строят графики, отражающие кинетику содержания лекарственного вещества или активного метаболита в биожидкости во времени, и с помощью фармакокинетических методов рассчитывают биодоступность.

Фармакокинетический метод определения биодоступности

- Измерение изменения концентрации АФС в плазме крови во времени путем определения общего количества АФС или ее метаболитов, выделившихся с мочой после введения одной или повторных доз.
- Показатели биодоступности рассматриваются с точки зрения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}), времени достижения этой концентрации (T_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (area under curve – AUC), после применения ЛП в одинаковой дозе при одинаковых условиях.



Показатели биологической доступности

- Максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови;
- Время достижения максимальной концентрации;
- Площадь под кривой изменения концентрации лекарственного вещества в сыворотке или плазме крови во времени.

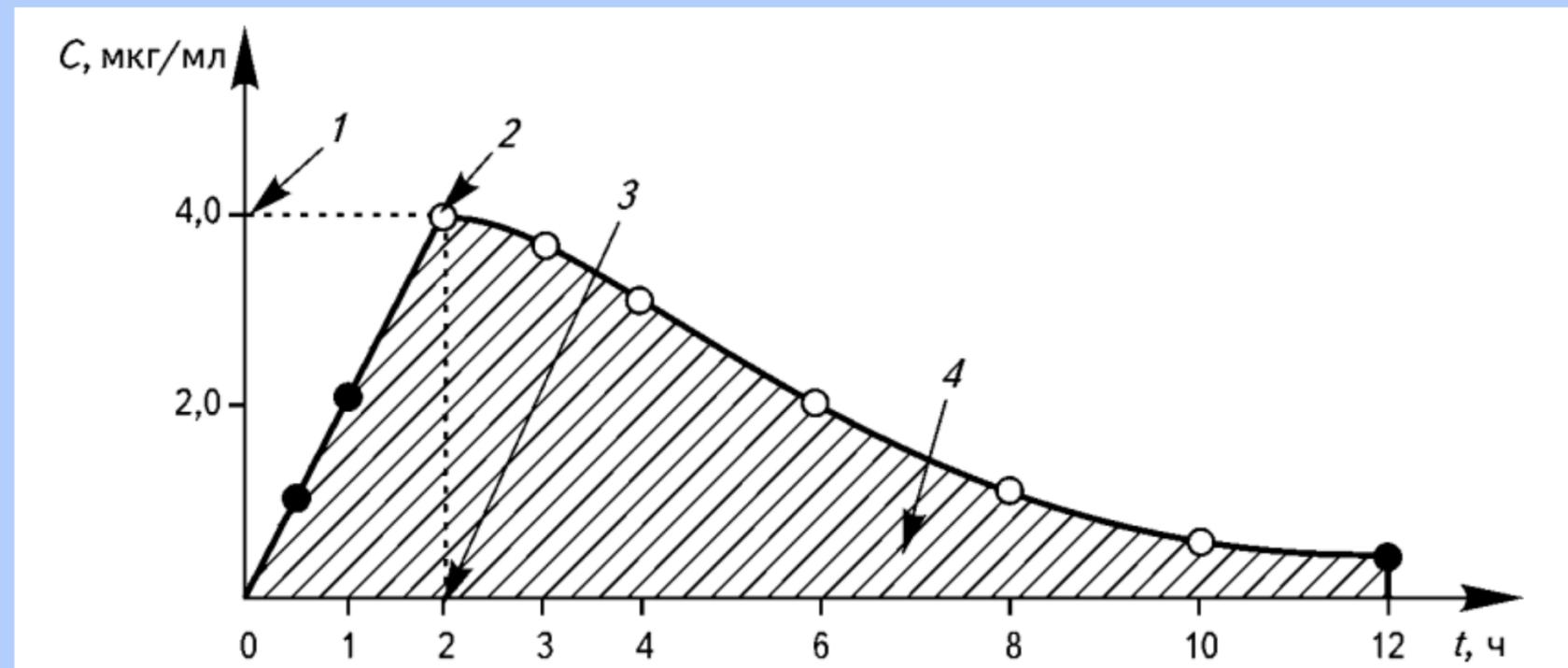


Рис. 3.1. Основные параметры фармакокинетики, которые используются при изучении биодоступности лекарственных препаратов:

1 — максимальная концентрация (C); 2 — пик; 3 — время (t) достижения максимальной концентрации; 4 — площадь под кривой «концентрация — время»

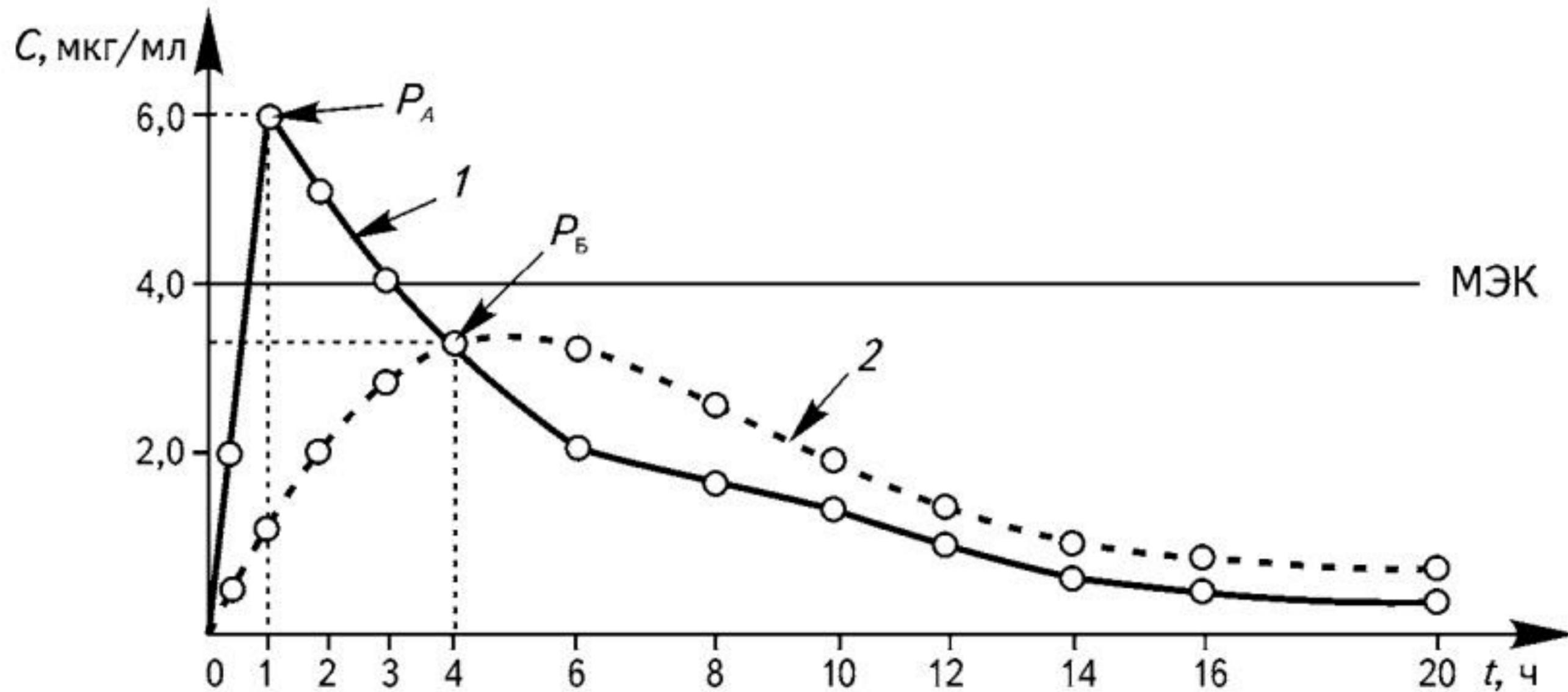


Рис. 3.2. Динамика концентрации (C) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах: 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества; МЭК — минимальная эффективная концентрация

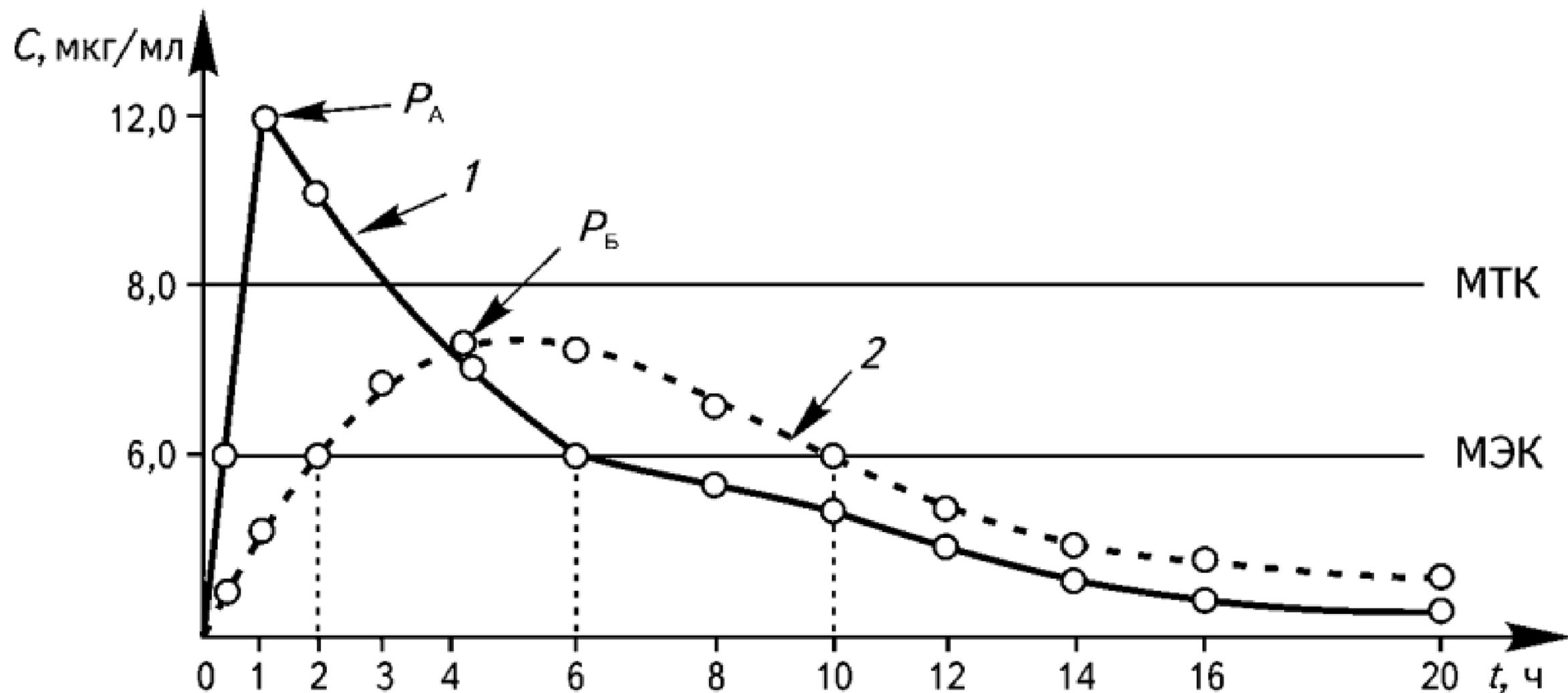


Рис. 3.3. Определение минимальной токсической концентрации (МТК) и минимальной эффективной концентрации (МЭК) лекарственного вещества по динамике его концентрации в крови при применении в двух лекарственных формах (А и Б):
 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества; $AUC_A = 34,4$ (мкг/мл)·ч,
 $AUC_B = 34,2$ (мкг/мл)·ч

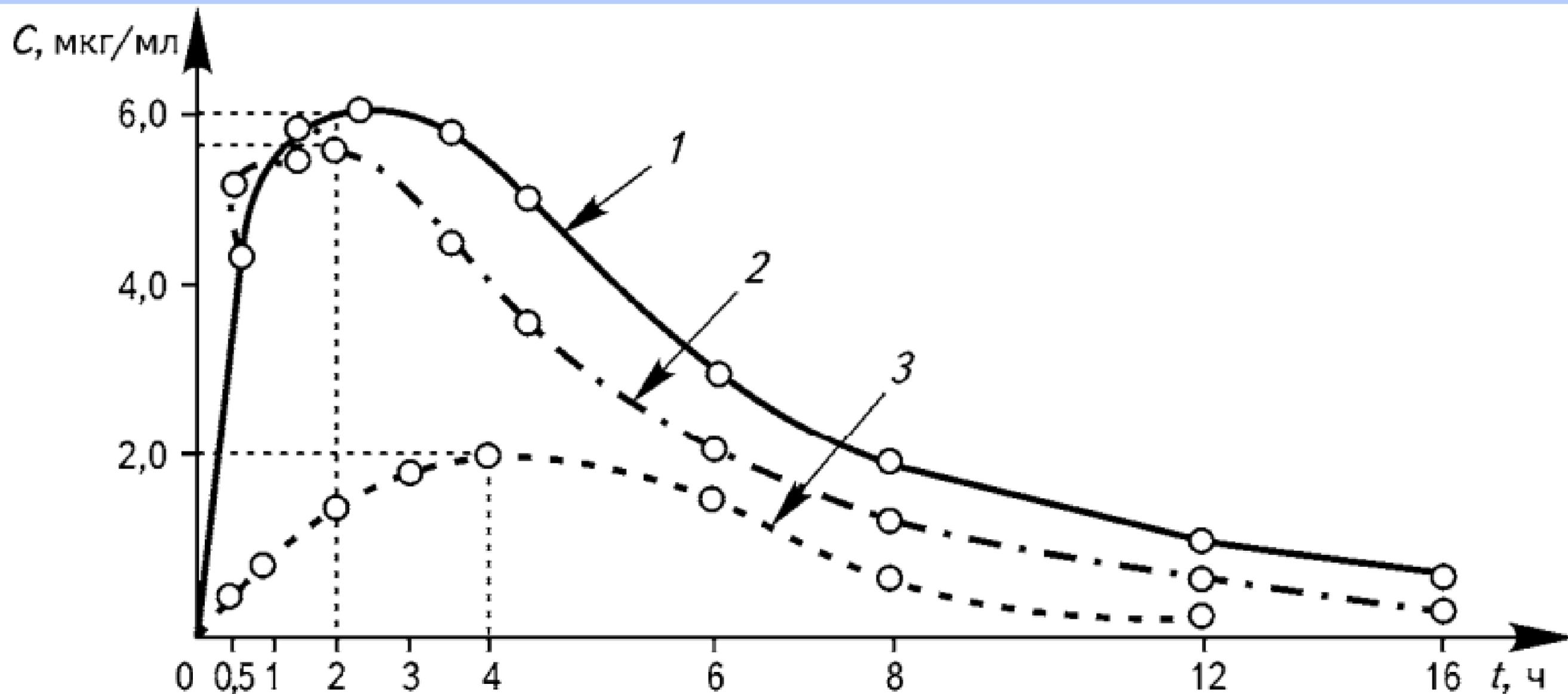


Рис. 3.4. Относительная биодоступность лекарственного вещества при применении его в трех лекарственных формах: 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; 3 — лекарственная форма В; $AUC_A = 39,9$ (мкг/мл)·ч, $AUC_B = 32,2$ (мкг/мл)·ч, $AUC_V = 14,0$ (мкг/мл)·ч

Факторы, влияющие на биологическую доступность

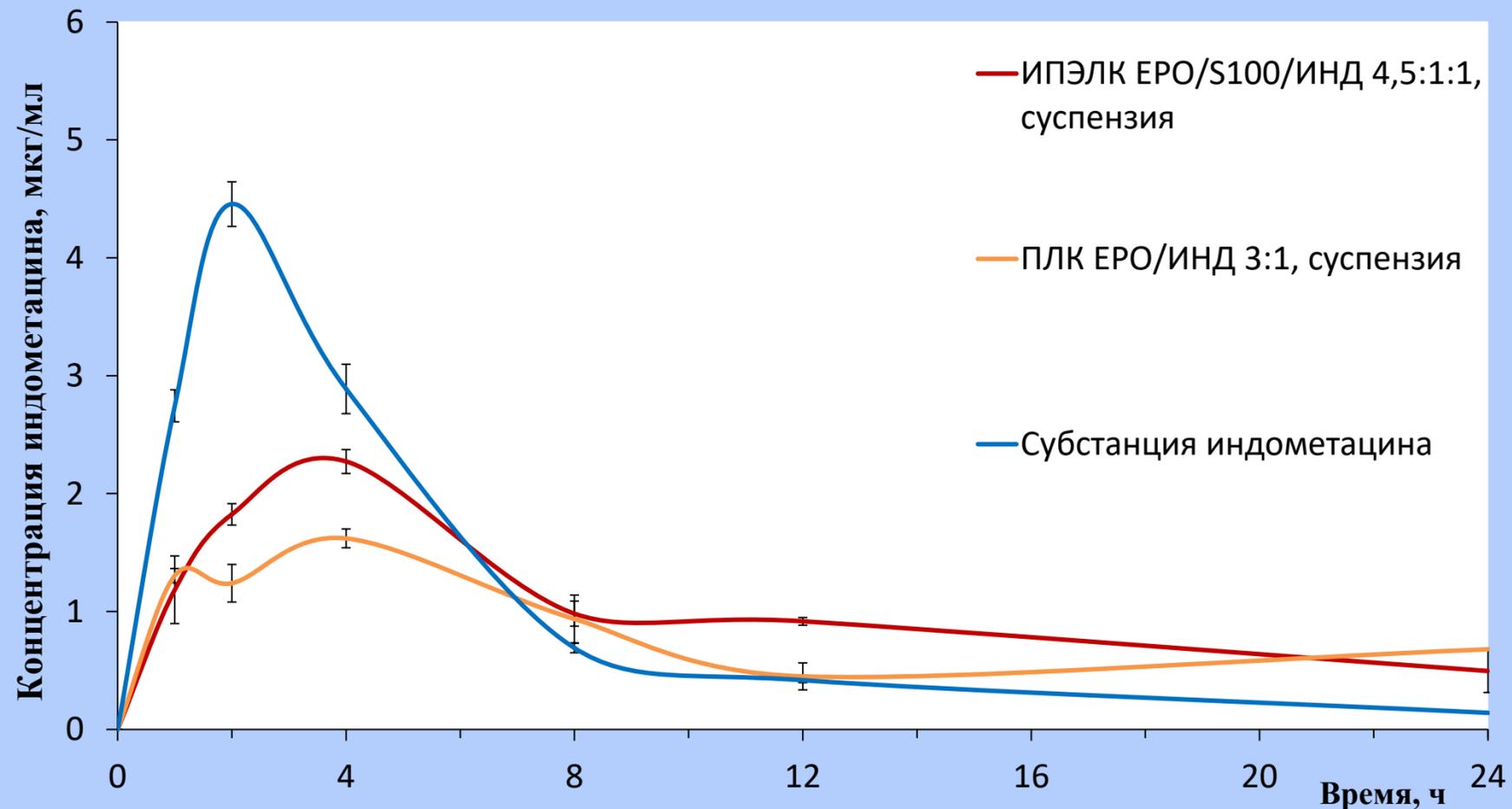
- Путь введения лекарственной формы
- Состав и температура пищи
- Характер жидкости, используемой для запивания лекарств
- Влияние пищевых продуктов (диеты)
- Температура тела и окружающей среды
- Магнитное поле и метеорологические факторы
- Возраст и пол человека
- Биологические ритмы
- Патологические процессы и индивидуальные особенности организма

Факторы, влияющие на биологическую доступность

- Алкоголь
- Курение
- Прием других лекарственных препаратов
(лекарственное взаимодействие)

Определение биодоступности

Биодоступность определяют только *in vivo*, на лабораторных животных, в ходе клинических испытаний – на людях.



Определение фармакокинетических параметров проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла со средним весом 3,76 кг.

Утром, натощак, кроликам перорально вводили ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в виде суспензии или в виде таблеток с дозировкой 25 мг индометацина.

Через 1;2;4;8;12 и 24 ч из краевой ушной вены отбирали пробы крови. Образцы центрифугировали 1000 об/мин (4 мин). К образцу плазмы крови объемом 500 мкл добавляли 500 мкл ацетонитрила для осаждения белков.

Полученную суспензию перемешивали на вортексе «IKA» в течении 2 минут, после чего перемешивали на шейкере в течении 2 минут. Полученные осадки центрифугировали при 10000 об/мин на центрифуге, в течении 10 минут.

Концентрацию индометацина в супернатанте определяли методом ВЭЖХ.