МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Біологічна доступність лікарських препаратів та методи її визначення

План лекції

1. Біологічна доступність лікарських препаратів та її види
2. Основні показники біологічної доступності лікарських препаратів
3. Фактори, що вливають на біологічну доступність лікарських засобів
4. Методи визначення біологічної доступності

Біологічна доступність лікарських препаратів та її види

Тест фізіологічної (біологічної) доступності препаратів - метод порівняного дослідження впливу різноманітних факторів на процес всмоктування, розповсюдження та елімінації лікарських речовин

Клінічна практика показала, що препарати, які мають одні й ті ж активні речовини в однаковій дозі, але випускаються різними виробниками, суттєво відрізняються як по терапевтичній ефективності, так і по частоті та прояву побічних ефектів, що вони визивають

Особливості потрапляння лікарських препаратів у системний кровообіг, а також у ті органи і тканини, у яких проходить їх специфічна дія

визначають

біологічну дію лікарських речовин

БІОДОСТУПНІСТ

Кількість лікарської речовини, яке потрапляє у системний кровообіг під час різноманітних шляхів введення за певний проміжок часу:

Під час внутрішньосудиного введення біодоступність лікарської речовини дорівнює 100 %

Під час інших шляхах введення (пероральному, ректальному, внутрішньом'язовому та ін.) – менше 100%

Абсолютна біологічна доступність

кількість лікарської речовини, що визначається в крові після його призначення у вигляді розчину для внутрішньовенного введення

Відносна біологічна доступність

відношення кількості лікарської речовини, що адсорбувалася та визначається у біологічній рідини після його призначення у вигляді досліджуваної лікарської форми, до його кількості після призначення у вигляді стандартної лікарської форми

1945 рік Ошер та співавтори

вперше застосували термін «біологічна доступність»

як виражене у відсотках відношення виділеного з сечею за відомий проміжок часу кількості лікарської речовини, призначеної у відомій лікарській формі, до кількості тієї ж лікарської речовини, призначеної у тій же дозі, але вже у вигляді розчину за аналогічний проміжок часу

Роналд Леві

визначив біологічну доступність як відношення кількості незмінної лікарської речовини, адсорбованої та визначеної в крові після її призначення у вигляді досліджуваної лікарської форми, до його кількості після призначення у вигляді стандартної лікарської форми

Абсолютна біодоступність

дорівнює

AUC після внутрішньовенного введення лікарського препарату

Відносна біодоступність

визначається

ступенем всмоктування лікарської речовини з досліджуваного лікарського препарату по відношенню препарату порівняння під час інших шляхах введення

Відносна біологічна доступність визначається після одноразового або багаторазового введення у крові або сечі:

- ✓ для різних серій лікарських препаратів при зміні технології виробництва;
- ✓ для препаратів, вироблених різними фірмами, при одному й тому ж шляху введення;
- ✓ для двох різних лікарських форм однієї й тієї ж лікарської речовини;
- ✓ для одного й того ж лікарського препарату під час різних шляхів введення

Для препаратів, які у значній мірі піддаються метаболізму в печінці під час перорального прийому, використовується термін загальної біодоступності

Загальна біодоступність

Частина прийнятої всередину дози препарату, яка потрапила до системного кровообігу у вигляді метаболітів, що утворилися в процесі всмоктування в результаті присистемного метаболізму («ефекту першого проходження»)

Лікарський препарат, який введено перорально або ректально, переходить в розчинну форму, поглинається капілярами ШКТ, проникає у капілярне русло, через мезентеріальні вени попадає в портальну вену й печінку

Якщо препарат швидко метаболізується в печінці, то певна його частина перетворюється в метаболіти ще до того, як він потрапить в системний кровообіг

В залежності від місця поглинання проникнення в капілярне русло не завжди еквівалентно потраплянню в системний кровообіг

Присистемний метаболізм або ефект першого проходження (ЕПП):

перетворення препарату в метаболіти до потрапляння йогов системний кровообіг

для препаратів, які метаболізуються в просвіті кишечнику, його стінці або мезентеріальних венах

Основні показники біологічної доступності лікарських препаратів

ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ БІОЛОГІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ПРЕПАРАТІВ

- **максимум (пік) концентрації лікарської речовини в крові**
- **час встановлення максимальної концентрації**
- **площа під кривою зміни концентрації лікарської речовини в плазмі або сироватці крові за певний час**

Час встановлення максимальної концентрації	**відображає швидкість всмоктування речовини та швидкість настання терапевтичного ефекту**
Площа під кривою зміни концентрації лікарської речовини в плазмі або сироватці крові за певний час	**відображає кількість лікарської речовини, що потрапила до крові після однократного введення препарату**

Відносна біологічна доступність

БД = А/В * 100%,

де:

БД – біологічна доступність препарату, %;

А – кількість лікарської речовини, що всмокталася після призначення досліджуваної лікарської форми;

В – кількість лікарської речовини, що всмокталася після призначення стандартної лікарської форми

Біодоступність (БД)

визначається шляхом вимірювання площі під кривою зміни концентрації речовини в плазмі або сироватці крові за певний час

Площа під кривою «концентрація – час»

(AUC – абревіатура від англ. area under curve – площа під кривою)

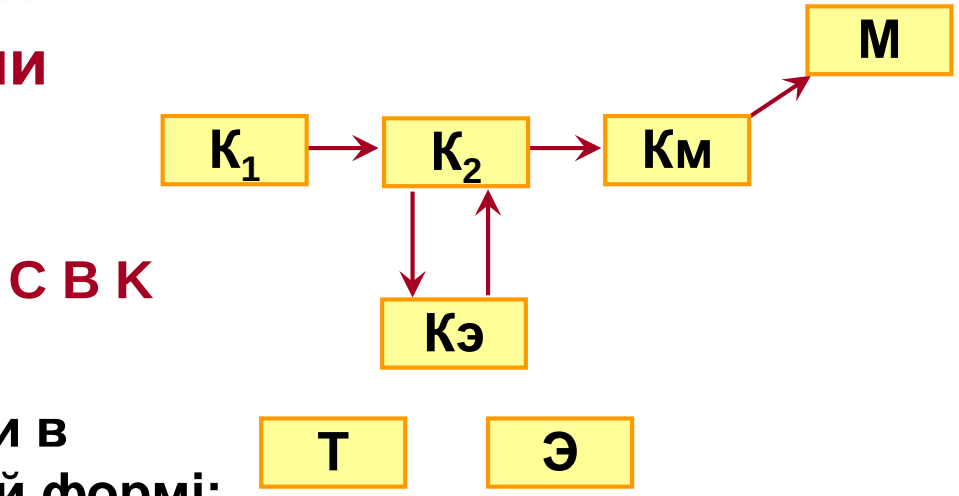
площа фігури, визначеної фармакокінетичною кривою та вісями координат

AUC = C0/Kel, де

C0 – початкова концентрація речовини у сироватці крові,

Kel – константа швидкості елімінації

Роль швидкості вивільнення речовини з лікарської форми представлена на спростованій моделі:



де:

С – кількість лікарської речовини в лікарському препараті в даній формі;

В – кількість лікарської речовини, що вивільнилась в місці адсорбції;

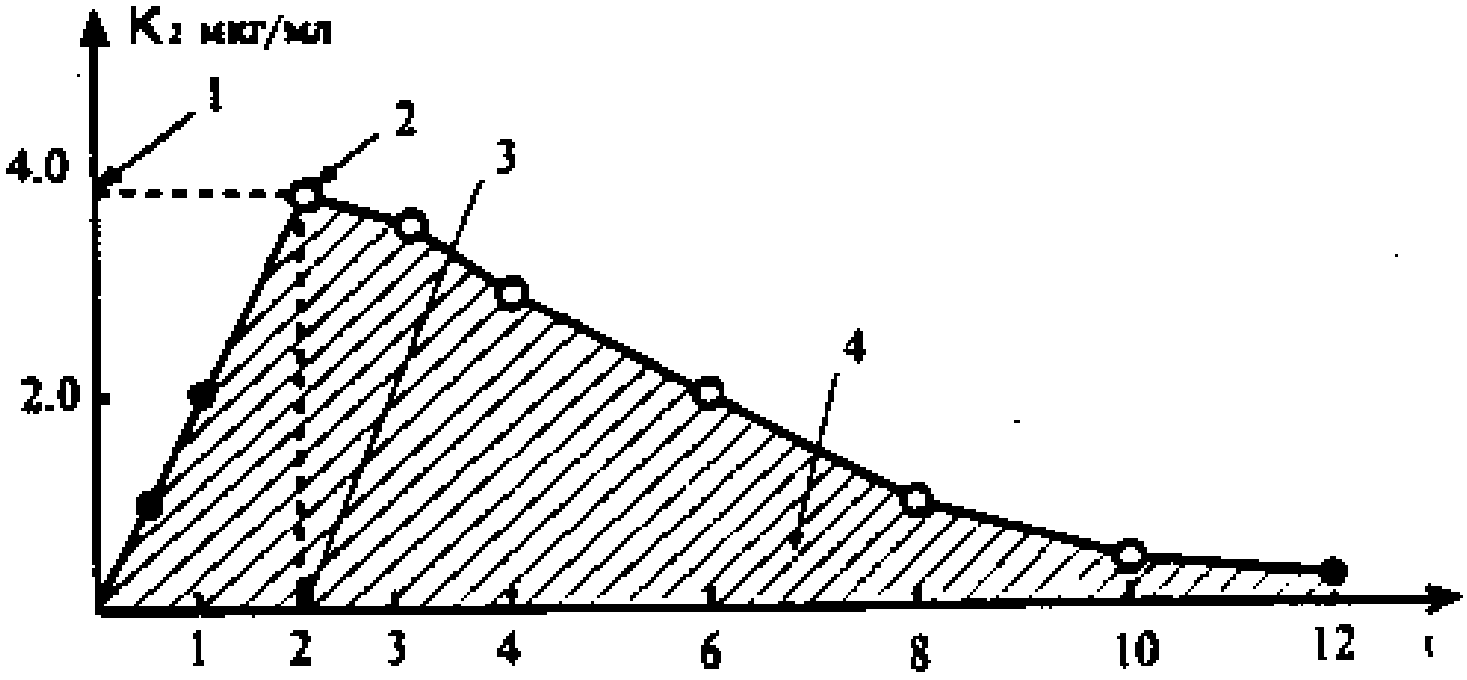
К – кількість лікарської речовини в крові;

Т – кількість лікарської речовини в тканинах;

М – кількість метаболітів лікарської речовини;

Э – кількість речовини, що елімінується через різні органи виділення;

$К_1$, $К_2$ і т.д. – константи швидкості всмоктування, виділення.



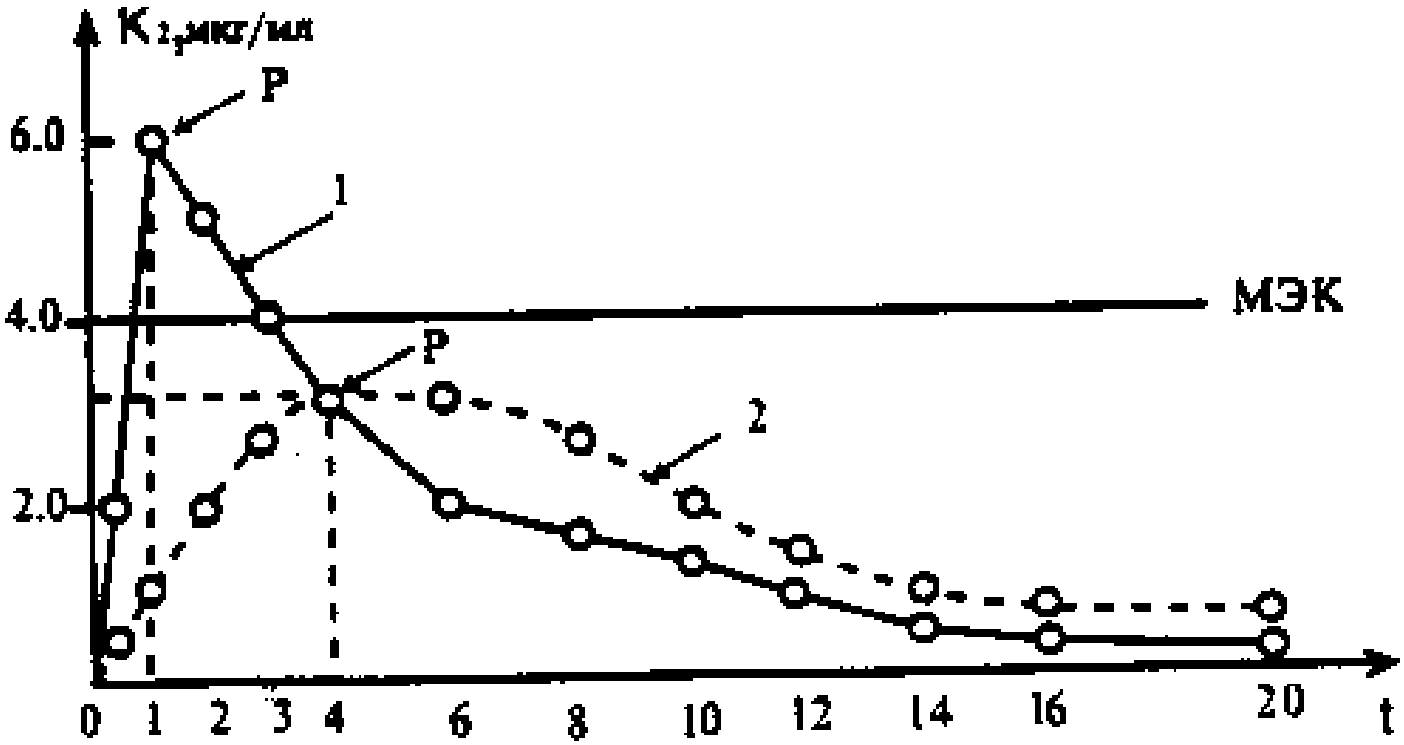
Основні параметри фармакокінетики, які використовуються під час вивчення біодоступності лікарських препаратів:

1 – максимальна концентрація (С), мкг/мл;

2 – пік, мкг/мл;

3 – час встановлення максимальної концентрації (t), г;

4 – площа під кривою «концентрація – час»



Динаміка концентрації (С) лікарської речовини після застосування її у двох лікарських формах:

МЭК – мінімальна ефективна концентрація, мкг/м;

1 – лікарська форма А;

2 – лікарська форма Б;

Р – пік концентрації лікарської речовини, мкг/мл.

Площа під фармакокінетичною кривою (S) визначається за сумою площ:

$$Sn = (S_1 + S_2 + S_3...)$$

Для визначення константи елімінації на відрізках прямих будують прямокутні трикутники.
Константу елімінації визначають відношенням довжини протилежного катета до прилеглого катету трикутника:

$$K_{el}=tg_{\alpha 1}$$

Константа всмоктування (K_{o1}) дорівнює добутку ξ· на константу елімінації K_{el} :

$$K_{01} = \xi \bullet K_{el}$$

ξ знаходять за значенням добутку константи елімінації та часу встановлення максимальної концентрації лікарської речовини в крові за таблицею Доста

$$\zeta = K_{el} \bullet tmax$$

Біодоступність лікарського препарату визначається шляхом порівняльного вивчення змін концентрації лікарської речовини в плазмі крові і/або сечі під час призначення досліджуваних та стандартних лікарських форм.

В якості стандартної лікарської форми можна використовувати розчин для внутрішньовенного введення (внутрішньовенні ін'єкції, інфузії), який забезпечує 100% біодоступності або лікарські препарати у вигляді інших лікарських форм, які забезпечують біодоступність менше 100%

Для порівняння різних препаратів, лікарських форм, вирішення питання про заміну препарату на аналог **необхідно враховувати параметри біодоступності**.

Відмінності в ступені адсорбції та швидкості встановлення максимальної концентрації лікарської речовини можуть суттєво впливати не тільки на кількісні параметри терапевтичної дії препарату, але й на його якісні характеристики.

Фактори, що впливають на біологічну доступність лікарських препаратів

- Фармацевтичні
  - Фізичний стан лікарської речовини
  - Проста хімічна модифікація
  - Допоміжні речовини
  - Лікарська форма та шлях введення
  - Технологічний процес
- Біологічні
  - Фізичний стан (стать, вік)
  - Патологічні процеси та індивідуальні особливості організму
  - Біоритми
  - Температура тіла
- Фактори навколишнього середовища
  - Магнітне поле і метеорологічні умови
  - Алкоголь
  - Куріння
  - Температура навколишнього середовища

Лікарський препарат попадає прямо в системний кровообіг під час внутрішньосудинного введення

Під час всіх інших способах введення цьому передує цілий ряд різноманітних процесів

Молекула лікарського препарату після потрапляння в системний кровообіг повинна пройти біологічний бар'єр, що складається приблизно з 10-12 клітин, перед тим, як вступити у специфічну взаємодію з рецептором.

Для того, щоб потрапити в мозок, око, грудне молоко та ряд інших органів та тканин, лікарському засобу необхідно подолати також спеціальні біологічні бар'єри, такі як гематоенцефалічний, гематоофтальмічний, плацентарний та ін.

Методи визначення біологічної доступності

На сучасному етапі прямими методами визначати терапевтичну ефективність та еквівалентність лікарських препаратів часто не є можливим

Методи визначення біологічної доступності

- **Фізико-хімічні**
- **Біологічні**
- **Мікробіологічні**

Фізико-хімічні методи

- Метод агарових пластинок
- Метод дифузії крізь мембрану
- Хроматографічні методи
- Методи кількісного визначення лікарської речовини, що вивільнилася
- Інструментальні методи аналізу лікарського засобу

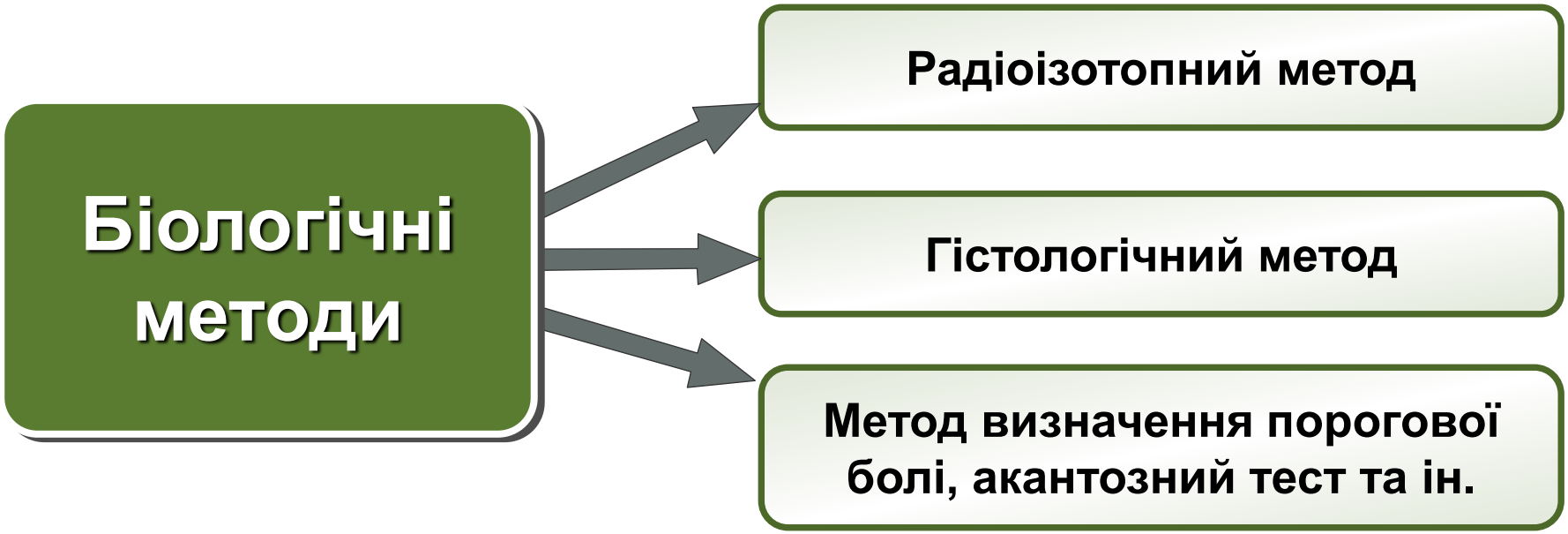
1. **Метод агарових пластинок** – вивільнення речовин шляхом прямої дифузії в агар (на чашках Петрі). **Критерієм оцінки є діаметр пофарбованої зони**, що утворюється під час взаємодії лікарської речовини з реактивом.
2. **Метод дифузії через мембрану** – тест для визначення вивільнення лікарських речовин із мазей. Мазь, що вивчається відокремлюється від дифузного середовища напівпроникною мембраною, в якості якої використовують целофан або мембрани тваринного походження. **В якості середовища**, в яке дифундує лікарська речовина із мазі, **застосовують воду очищену, фізіологічний розчин та ін.** Концентрація лікарської речовини визначається спектрофотометричним, фотоелектроколориметричним або ін. методами

3. **Хроматографічні методи** – дифузія діючих речовин лікарського препарату на колонці сорбенту або хроматографічному папері з застосуванням певних систем розчинників та індикаторів. **Найбільш сучасний метод – застосування газорідинної хроматографії**.
4. **Методи кількісного визначення лікарської речовини, що вивільнилася**. До них відносять багаточисельні методи визначення діючої речовини за допомогою хімічних реактивів.
5. **Інструментальні методи аналізу лікарського засобу**: фотоелектроколориметричні, спектрофотометричні, йонометричні та ін.

Мікробіологічні методи

Метод використання тест-мікробу застосовується для речовин, що мають антисептичні або бактерицидні властивості

Певна кількість лікарського препарату вносять в лунки у агарі, що містить стандартну культуру мікроорганізму. Мікроорганізми на живильному середовищі не ростуть там, де для них утворюється мінімальне гальмуюча або пагубна дія дифундуючої з препарату речовини. Показниками є діаметр або ширина зони гальмування, що характеризує ступінь дифузії лікарської речовини, яка змінюється через певні проміжки часу інкубації чашок Петрі з агаром в термостаті (37°С). Час вимірювання зон залежить від швидкості дифузії речовини



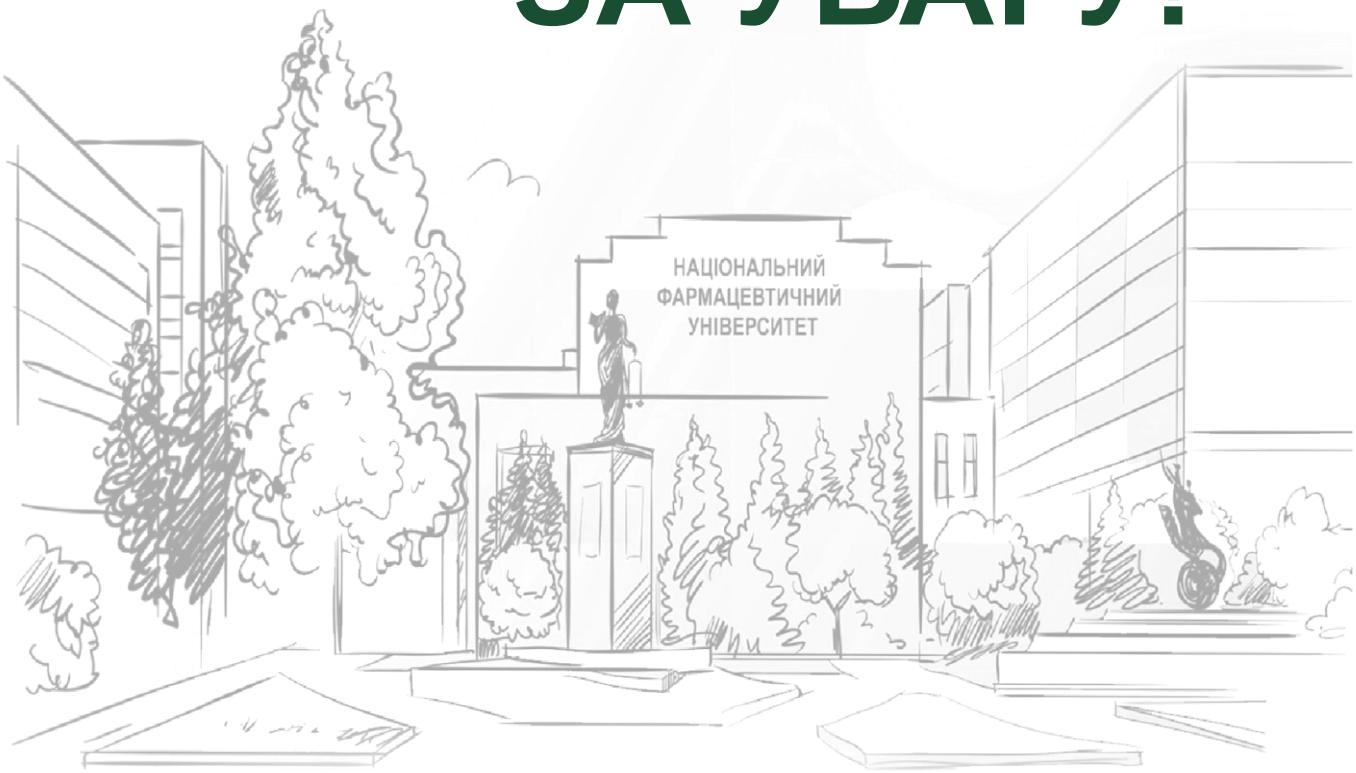
1. **Радіоізотопний метод – оснований на використанні помічених атомів з метою виявлення лікарського засобу у фізіологічних рідинах і тканинах організму. Метод дає найбільш точні результати, чуттєвий на відміну від фізико-хімічних методів. Застосування методу радіоактивних ізотопів дозволяє з'ясувати також шляхи всмоктування через шкіру лікарських речовин в залежності від їх хімічної природи, фізичного стану, застосованого носія і т.д.**

2. **Гістологічний метод** – визначення змін, що викликані лікарським препаратом у зрізах органів або шкіри під час мікроскопічного дослідження.
3. **Метод визначення порогової болі** – здатність лікарського засобу понижувати больову чутливість під час дослідження на крисах, морських свинках та ін. видах лабораторних тварин під час вивільнення місцевоанестезуючої або анальгезуючої речовини з лікарського препарату.

   Акантозний тест. Метод рекомендується для оцінки дії на шкіру допоміжних речовин, які входять до складу мазевих основ та в інших випадках. Шкіра з місця нанесення мазі вирізається та аналізується під мікроскопом.

Для об’єктивної оцінки ступеня впливу кожного фармацевтичного фактору на активність лікарського препарату біофармація використовує ряд сучасних наукових методів, серед яких найбільш широко практикується безпосереднє визначення лікарської речовини (або його метаболітів) в біологічній рідині

ДЯКУЮ
ЗА УВАГУ!



Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

E-mail: mail@nuph.edu.ua
https://nuph.edu.ua