

**Биодоступность лекарственных средств.
Биологическая доступность различных групп лекарственных
препаратов.**



- **Биологическая доступность (БД)** определяется относительным количеством лекарственного вещества, достигшего системного кровотока (степень БД) и скоростью, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания), а также продолжительностью нахождения его в определенной концентрации в организме.
-
-

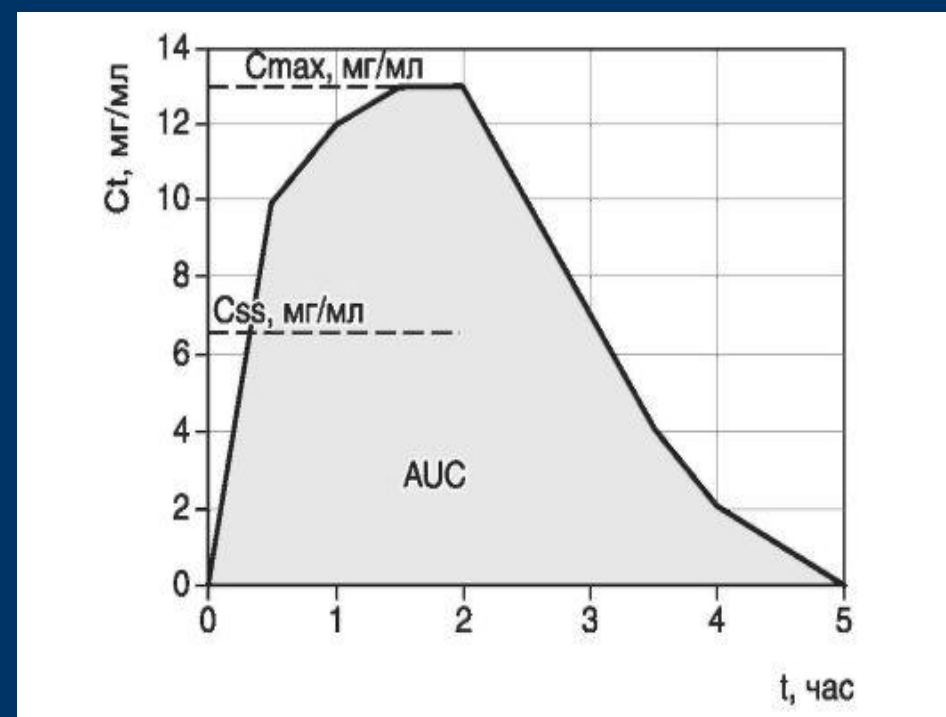
**На биодоступность ЛС
влияют следующие факторы:**

- путь введения препарата
(энтеральный, парентеральный);

- особенности организма
больного;

- биофармацевтические факторы
(структура ЛВ, состав
лекарственной формы,
особенности технологии
производства).

Динамика изменения концентрации
любого ЛВ характеризуется
примерно одинаковой
зависимостью;



- Исследование биологической доступности отвечает на вопросы:
 - какая часть дозы лекарственного вещества всосалась;
 - как быстро происходило всасывание;
 - как долго лекарственное вещество находилось в организме;
 - в какой концентрации лекарственное вещество распределилось во внутренней среде организма.
-
-

- Два метода определения биодоступности:
 - Фармакокинетический метод;
 - Фармакодинамический метод;

 - **Фармакокинетический метод** основан на измерении изменения концентрации лекарственного вещества в плазме крови во времени или путем определения общего количества лекарственного вещества или его метаболитов, выделившихся с мочой после введения одной или повторных доз

 - **Фармакодинамический метод** основан на измерении фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество или его активные метаболиты. Второй метод является более сложным, поэтому определение БД чаще проводится с помощью фармакокинетического метода.
-
-

- **Степень БД** – это отношение количества неизмененного лекарственного вещества, абсорбированного и обнаруживаемого в крови после его назначения в виде исследуемой лекарственной формы к его количеству в крови после назначения в стандартной лекарственной форме, выраженное в процентах.
 - Степень БД определяют в сравнении со стандартной лекарственной формой, которая хорошо всасывается. При этом использует одинаковые дозы стандартного и исследуемого лекарственного препарата.
 - **Степень БД = $A / B * 100\%$**
 - **B** – количество лекарственного вещества, абсорбированное после его назначения в исследуемой лекарственной форме (мг);
 - **A** – количество лекарственного вещества, абсорбированное после его назначения в стандартной лекарственной форме (мг).
-
-

Различают **абсолютную** и **относительную** биологическую доступность.

В качестве стандартной лекарственной формы при определении абсолютной биологической доступности применяют **раствор для внутривенного введения**, который обеспечивает немедленное и полное поступление лекарственного вещества в большой круг кровообращения.

В аннотациях на лекарственные препараты указывается абсолютная БД, зачастую обозначаемая $F\%$.

Абсолютная биологическая доступность лекарственных препаратов, применяемых перорально, является **оптимальной** при БД в пределах 40 – 60 %; **высокой** при БД более 60 %; **низкой** при БД менее 40 %.

Например, $F\%$ таблеток «Кавинтон», содержащих 0,005 винпоцетина, составляет 70%, таблеток винпоцетина по 0,005 – 54 %.

Абсолютная биодоступность (F) применяется для оценки общего количества ЛВ, поступившего из данного лекарственного препарата в кровь больного, по сравнению с раствором того же вещества, введенного внутривенно

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

где $[AUC]_{po}$, $[AUC]_{iv}$ — площади под кривой динамики концентрации;

$dose_{po}$, $dose_{IV}$ — дозировка ЛВ, введенного пероральным (po) и внутривенным (iv) способом.

На практике чаще приходится определять **относительную БД**, в этом случае стандартом является раствор или другая лекарственная форма для перорального приема, которая хорошо изучена и хорошо всасывается.

При исследовании ректальных лекарственных форм за стандартную лекарственную форму при определении относительной БД принимается **раствор – клизма**, а при низкой растворимости лекарственного вещества – **суспензия микронизированного порошка**.

Относительную БД определяют при сравнительной оценки взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного лекарственных препаратов, а также при разработке других лекарственных форм лекарственной субстанции.

При исследовании биоэквивалентности воспроизведенных препаратов в качестве сравнения используют оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в РФ, или его аналог, если он является наиболее эффективным в данной терапевтической группе. Исследуемые и стандартные препараты являются биоэквивалентными (взаимозаменяемыми), если величина относительной БД находится в пределах от 75 до 125 %

Относительную биодоступность измеряют в сравнении с эталонным препаратом при одном и том же пути введения ЛС. Относительную биодоступность используют для сравнения различных серий препаратов, для ЛС при изменении технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для разных лекарственных форм.

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

где $[AUC]_A$, $[AUC]_B$ — площади под кривой динамики концентрации лекарственных форм А и В;

$dose_A$, $dose_B$ — дозировка лекарственного вещества в лекарственных формах А и В.

Биодоступность одних и тех же препаратов, сделанных разными фирмами (пример: кокарбоксыназа польского происхождения и сделанная в г. Днепропетровске), определяется путем сопоставления химической, биологической и терапевтической эквивалентностей.

ХИМИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ - это совпадение у препаратов не только химической формулы лекарств, но и совпадение изомерии, пространственной конфигурации атомов в молекуле лекарственного вещества.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ означает одинаковую, равную концентрацию действующего вещества в крови при приеме препарата разных фирм.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ подразумевает одинаковый, равноценный терапевтический эффект.

При внутривенном введении биодоступность различных ЛВ оказывается максимальной, т.е. равной 100%. При любых других путях введения она никогда не достигает максимума, поскольку полнота и скорость всасывания зависят от многих факторов биологического и фармацевтического характера.

К биологическим факторам относят индивидуальные **особенности организма больного** (пол, возраст, масса тела), **состояние систем всасывания** (в зависимости от места введения), **особенности распределения, биотрансформации и экскреции ЛВ.**

Из фармацевтических факторов основное значение имеют **химические и физико-химические свойства ЛВ, лекарственная форма**, в которой оно назначается, **природа** используемых для изготовления лекарственной формы **вспомогательных веществ, особенности технологии производства лекарственной формы** и др.

Поступление ЛВ в системный кровоток происходит путем освобождения его из лекарственной формы и последующего всасывания через биологические мембраны. Высвобождение ЛВ определяется скоростью дезинтеграции лекарственной формы и временем растворения вещества в биологических жидкостях.

Как правило, между скоростью растворения ЛВ в биологических жидкостях и его биодоступностью имеется **линейная зависимость**. Наиболее объективные данные дает метод прямого измерения концентраций лекарственного вещества в плазме крови и(или) в моче.

Например, абсолютную биодоступность можно определить, сравнивая концентрации какого-либо ЛВ в плазме после внутривенного введения его раствора и после введения другим путем

Биодоступность можно также определить, сопоставляя концентрации ЛВ, вводимого одним и тем же путем в разных лекарственных формах, одна из которых является эталонной.

Оценка биодоступности является одним из важных этапов в процессе разработки и при внедрении новых ЛС и препаратов.

Спасибо за внимание!

