

Βιοδιαθεσιμότητα βιοϊσοδυναμία

και

Βιοδιαθεσιμότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται ως: το κλάσμα (ποσοστό) μιας χορηγούμενης δόσης αμετάβλητου φαρμάκου που φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος (συστηματική κυκλοφορία).

Σε κάθε περίπτωση, κατά τη χρήση ενός φαρμάκου, στόχος είναι η δραστική ουσία του φαρμάκου, η οποία αναφέρεται επίσης ως «δραστικό φαρμακευτικό συστατικό», να μπορεί να εισέλθει στον οργανισμό. Ωστόσο, για να υπάρξει θεραπευτικό αποτέλεσμα, δεν αρκεί η δραστική ουσία να εισέλθει στον οργανισμό. Η δραστική ουσία πρέπει να είναι διαθέσιμη στη σωστή δόση στο συγκεκριμένο σημείο του σώματος όπου πρέπει να δράσει. Το συγκεκριμένο σημείο αναφέρεται ως «περιοχή-στόχος». Επίσης, η δραστική ουσία πρέπει να φθάσει στην περιοχή-στόχο εντός ορισμένου χρονικού πλαισίου και να είναι διαθέσιμη εκεί για καθορισμένο χρονικό διάστημα.

Όταν πραγματοποιείται έγχυση απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος, δηλαδή μια ενδοφλέβια ένεση (IV), η βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται ως 100% (βλ. σχήμα παρακάτω).

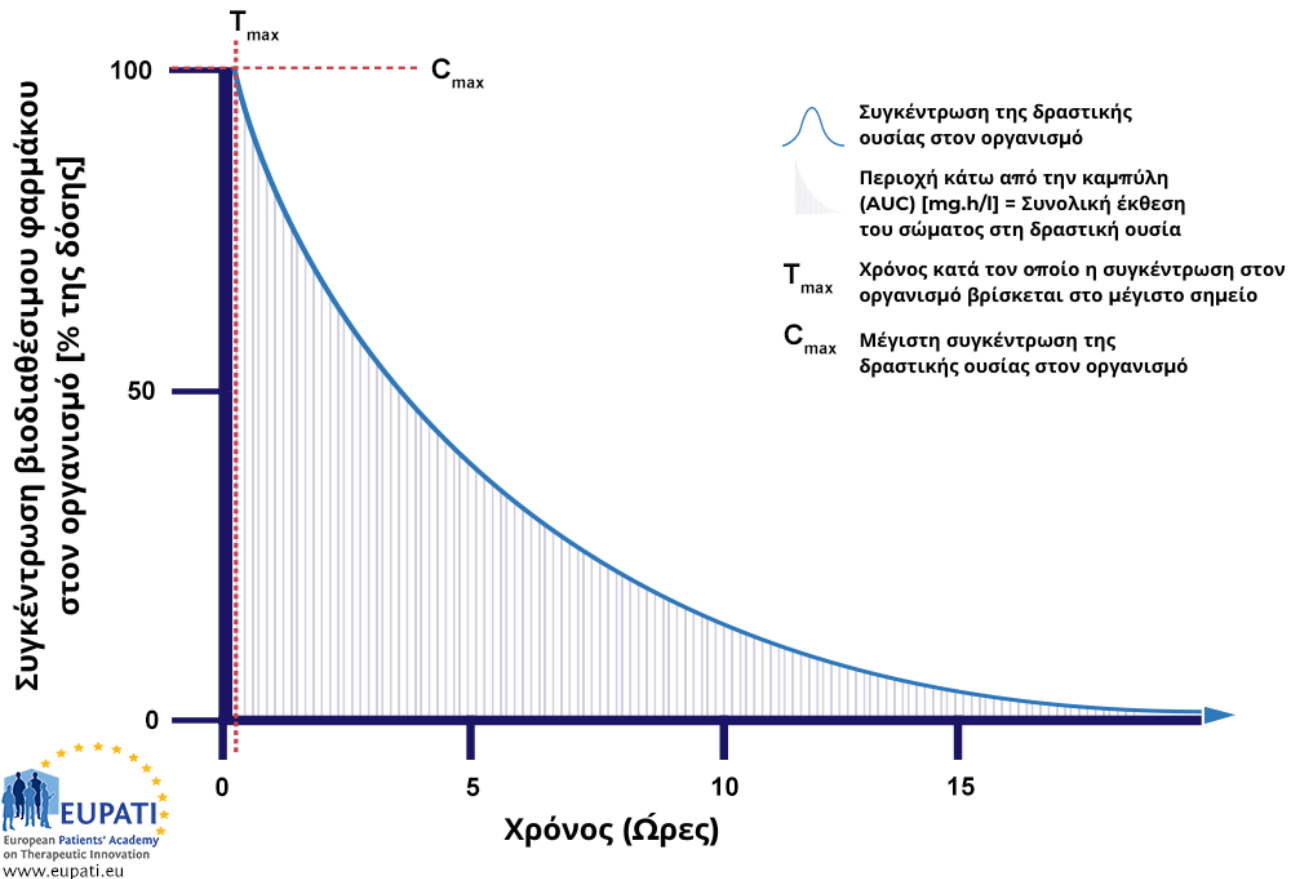
Κατά την έγχυση, μια δραστική ουσία φτάνει στην περιοχή-στόχο μετά από ένα περίπλοκο ταξίδι στην κυκλοφορία του αίματος. Κατά την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας, συλλέγονται δείγματα αίματος και προσδιορίζεται η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο αίμα (συστηματική κυκλοφορία). Έτσι, η βιοδιαθεσιμότητα θα είναι 100% αμέσως μετά την έγχυση, καθώς η δραστική ουσία χορηγείται απευθείας στο αίμα. Αυτό ακριβώς βλέπετε στον άξονα y στο παραπάνω σχήμα (ενδοφλέβια βιοδιαθεσιμότητα). Έτσι, εάν 75 milligram (mg) δραστικής

ουσίας εγχυθούν στην κυκλοφορία του αίματος, τότε το 100% αντιστοιχεί σε 75 mg δραστικής ουσίας.

Όταν η δραστική ουσία κυκλοφορεί μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, ένα μέρος της δραστικής ουσίας μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται και, κατά συνέπεια, η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στον οργανισμό μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (βλ. σχήμα παραπάνω). Το προφίλ βιοδιαθεσιμότητας αξιολογείται και συγκρίνεται με άλλα φάρμακα εξετάζοντας την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), η οποία αντιπροσωπεύει τη συνολική έκθεση σε μια δραστική ουσία που χορηγείται στον οργανισμό. Ο χρόνος κατά τον οποίο υπάρχει η υψηλότερη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο αίμα ονομάζεται T_{max} , και η μέγιστη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας που βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος ονομάζεται C_{max} .

Εάν η ίδια δραστική ουσία που παρουσιάζεται στο παραπάνω σχήμα χορηγηθεί μέσω άλλης οδού, όπως μέσω ενός δισκίου που χορηγείται από το στόμα, η βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλότερη από 100% (βλ. σχήμα παρακάτω, βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα).

Ενδοφλέβια βιοδιαθεσιμότητα



Το ποσοστό της δραστικής ουσίας μετά την κατάποση ενός δισκίου, μελετημένο σε χρονικό διάστημα 15 ωρών. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι σκιασμένη και αντιπροσωπεύει τη συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας που βρέθηκε στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το T_{max} είναι ο χρόνος κατά τον οποίο ανιχνεύεται η υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, ενώ το C_{max} είναι η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου που ανιχνεύεται στο αίμα.

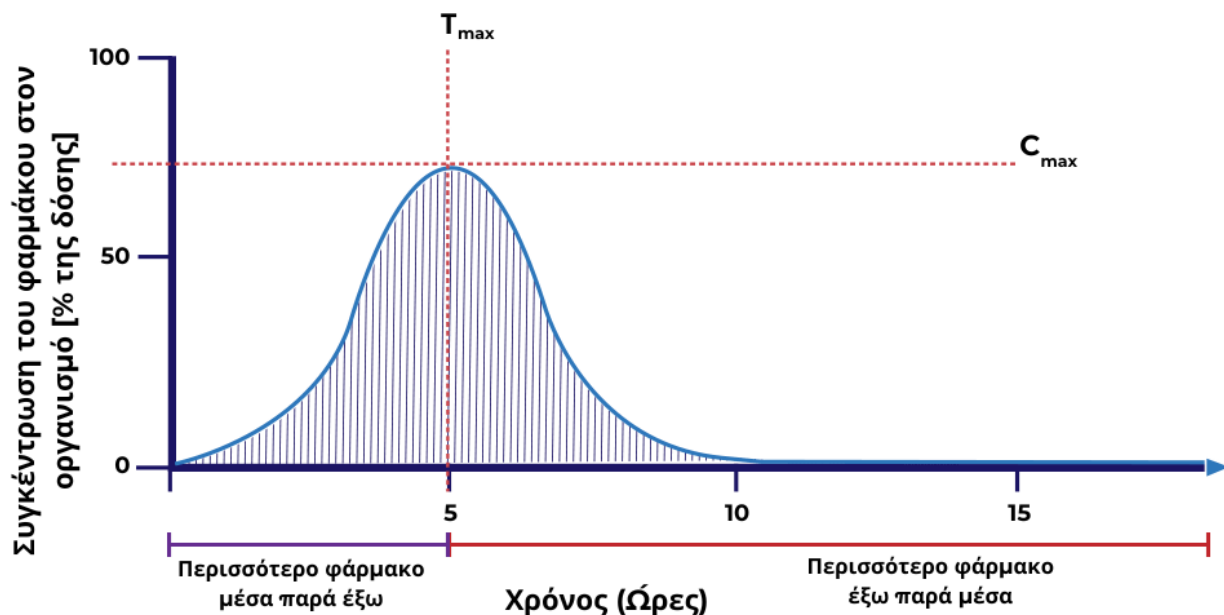
Βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα

Το ποσοστό της δραστικής ουσίας μετά την κατάποση ενός δισκίου, όπως έχει μελετηθεί σε διάστημα 15 ωρών. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι σκιασμένη. T_{max} είναι ο χρόνος κατά τον οποίο η υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου βρίσκεται

στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ C_{max} είναι η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία του αίματος.

Η χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος οδού σε σύγκριση με την ενδοφλέβια έγχυση επεξηγείται στο παρακάτω σχήμα (βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας οδού):

Από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα



Συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο σώμα

Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) [mg.h/l] = Συνολική έκθεση του σώματος στη δραστική ουσία

T_{max}

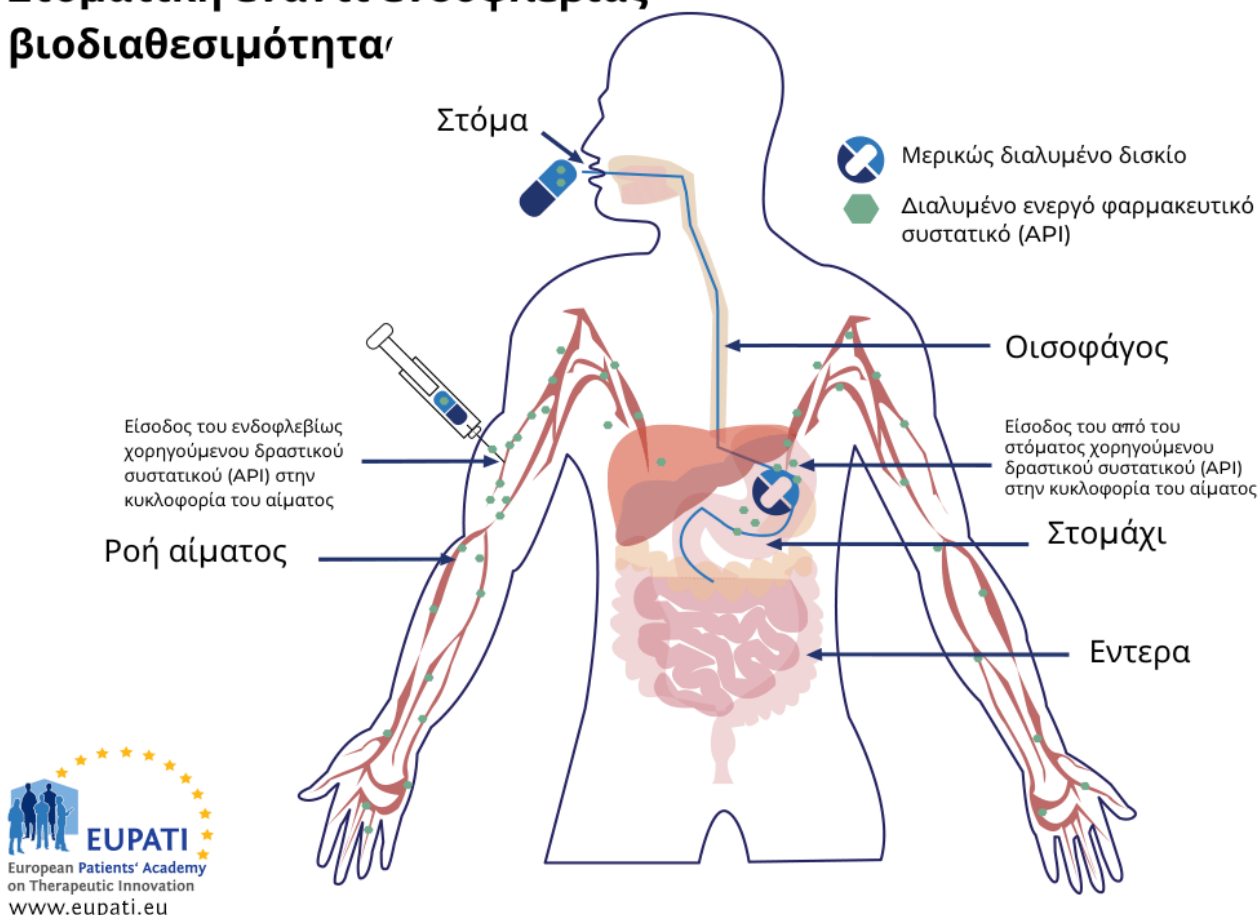
Χρόνος κατά τον οποίο η συγκέντρωση στον οργανισμό βρίσκεται στο μέγιστο σημείο

C_{max}

Μέγιστη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στον οργανισμό

Το ποσοστό της δραστικής ουσίας μετά την κατάποση ενός δισκίου, μελετημένο σε χρονικό διάστημα 15 ωρών. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι σκιασμένη και αντιπροσωπεύει τη συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας που βρέθηκε στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το T_{max} είναι ο χρόνος κατά τον οποίο παρατηρείται η υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, ενώ το C_{max} είναι η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου που ανιχνεύεται στην κυκλοφορία του αίματος.

Στοματική έναντι ενδοφλέβιας βιοδιαθεσιμότητα



Σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (API) όταν χορηγούνται από του στόματος και ενδοφλεβίως. Μια δραστική ουσία θεωρείται «βιολογικά διαθέσιμη» (βιοδιαθέσιμη) όταν εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος.

Μετά από την κατάποση ένα δισκίο ή μια κάψουλα φτάνει στο στομάχι μέσα σε ένα ή δύο λεπτά.¹ Στο στομάχι, το δισκίο ή η κάψουλα διαλύεται και μέρος της δραστικής ουσίας απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος. Τα συστατικά μεταφέρονται στο λεπτό έντερο όπου ολοκληρώνεται η απορρόφηση. Η απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να διαφέρει σημαντικά. Η χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα κακής ή καθόλου απορρόφησης από το στομάχι και το έντερο, οπότε αυτό το βήμα είναι σημαντικό και μπορεί να επηρεάσει τη διαθεσιμότητα.

Όταν η δραστική ουσία απορροφάται, φτάνει πρώτα στην ηπατική πυλαία φλέβα και έπειτα μεταφέρεται στο ήπαρ. Αυτή είναι η πρώτη φορά που η δραστική ουσία μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποκαλείται «μεταβολισμός πρώτης διόδου». Ορισμένες δραστικές ουσίες μεταβολίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλες κατά τη διάρκεια αυτού του πρώτου μεταβολισμού. Το μη μεταβολισμένο μέρος της δραστικής ουσίας, συνήθως λιγότερο από 100%, θα φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία μέσω της ηπατικής φλέβας. Η ποσότητα που φτάνει πραγματικά στη συστηματική κυκλοφορία αναφέρεται ως «απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα».

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα συγκρίνει τη βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού φαρμακευτικού συστατικού στη συστηματική κυκλοφορία μετά από μη ενδοφλέβια χορήγηση με τη βιοδιαθεσιμότητα του ίδιου φαρμάκου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Είναι το ποσοστό του δραστικού φαρμακευτικού συστατικού που απορροφάται μέσω μη ενδοφλέβιας χορήγησης σε σύγκριση με το αντίστοιχο ίδιο φάρμακο χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Εν συντομία, στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, κριτήριο είναι πάντα η ενδοφλέβια έγχυση.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μετρά τη βιοδιαθεσιμότητα της σύνθεσης (Α) ενός συγκεκριμένου φαρμάκου σε σύγκριση με μια άλλη σύνθεση (Β) του ίδιου φαρμάκου, συνήθως ένα καθιερωμένο πρότυπο εκτός της ενδοφλέβιας έγχυσης, ή με χορήγηση μέσω διαφορετικής οδού.

Η βιοδιαθεσιμότητα επηρεάζεται από μια σειρά άλλων παραγόντων, οι οποίοι διαφέρουν για κάθε άτομο. Στο συνημμένο ενημερωτικό δελτίο θα βρείτε ορισμένα παραδείγματα βιοδιαθεσιμότητας.

Βιοϊσοδυναμία

Η βιοϊσοδυναμία είναι η σχέση μεταξύ δύο παρασκευασμάτων του ίδιου φαρμάκου στην ίδια δοσολογική μορφή, τα οποία έχουν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα χρησιμοποιείται όχι μόνο για τη σύγκριση διαφορετικών συνθέσεων, αλλά και όταν πρέπει να συγκριθούν δύο δισκία (ή άλλα φάρμακα με την ίδια σύνθεση) με την ίδια δραστική ουσία από διαφορετικές φαρμακευτικές εταιρείες. Το δισκίο της εταιρείας Α αναφέρεται ως γενόσημο φάρμακο σε σχέση με το δισκίο αναφοράς της εταιρείας Β (φάρμακο συγκεκριμένης εμπορικής ονομασίας). Για να διαπιστωθεί εάν το δισκίο Α είναι βιοϊσοδύναμο με το δισκίο Β, συγκρίνονται τα ποσοστά βιοδιαθεσιμότητας των δύο.²

Περαιτέρω πόροι

- Food and Drug Administration (2002). *Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations*. Rockville, MD: Food and Drug Administration. Ανακτήθηκε στις 23 Ιουνίου, 2015, από τη διεύθυνση:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM154838.pdf>
- Wang, H., Li, Q., Reyes, S., Zhang, J., Xie, L., Melendez, V., Hickman, M. and Kozar, M.P. (2013). Formulation and particle size reduction improve bioavailability of poorly water-soluble compounds with antimalarial activity. *Malaria Research and Treatment*, Ανακτήθηκε στις 23 Ιουνίου, 2015, από τη διεύθυνση:
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/769234>
- Johnson, J.A. (2000). Predictability of the effects of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38, 53-60.

Παραπομπές :

1. Tatum, R.P., Shi, G., Manka, M.A., Brasseur, J.G., Joehl, R.J. and Kahrilas, P.J. (2000). Bolus transit assessed by an esophageal stress test in postfundoplication dysphagia. *Journal of Surgical Research*, 91, 56–60.
2. MobiSystems, Inc. (2007). *Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers*. [Mobile application software].

Συνημμένα

A2-1.16-V1.2