

Biotillgänglighet och bioekvivalens

Biotillgänglighet

Biotillgänglighet definieras som andelen (procentandelen) av en tillförd dos av oförändrat läkemedel som når blodomloppet (den systemiska cirkulationen).

Alltid när ett läkemedel används vill man att läkemedlets aktiva substans, som även kallas aktiv läkemedelssubstans (API), ska kunna komma in i kroppen. För att få en terapeutisk effekt räcker det dock inte att den aktiva substansen kommer in i kroppen. Den aktiva substansen måste vara tillgänglig i rätt dos på det specifika ställe i kroppen där den ska verka. Detta specifika ställe kallas målstället. Den aktiva substansen måste dessutom nå målstället inom en viss tid och vara tillgänglig där under en definierad tidsperiod.

När en injektion ges direkt i blodomloppet, dvs. en intravenös (IV) injektion, definieras biotillgängligheten som 100 procent (se bilden nedan).

Efter en injektion gör den aktiva substansen en komplicerad resa genom blodomloppet innan den når målstället. Vid utvärdering av biotillgängligheten samlar man in blodprover och bestämmer koncentrationen av den aktiva substansen i blodet (den systemiska cirkulationen). Biotillgängligheten är således 100 procent direkt efter injektion, eftersom den aktiva substansen tillförs direkt i blodet. Det är just det som visas på y-axeln på bilden ovan (intravenös biotillgänglighet). Om 75 milligram (mg) av den aktiva substansen injiceras i blodomloppet innebär det alltså att 100 procent motsvarar 75 mg aktiv substans.

När den aktiva substansen cirkulerar i blodomloppet metaboliseras eller utsöndras en del av den aktiva substansen, vilket medför att koncentrationen av den aktiva substansen i kroppen minskar över tid (se bilden ovan). Profilen för biotillgänglighet utvärderas och jämförs med andra läkemedel med hjälp av arean under kurvan (AUC), som representerar den totala exponeringen för en aktiv substans som kommer in i kroppen. Tidpunkten då den högsta koncentrationen av den aktiva substansen uppmäts i blodet kallas T_{\max} och den maximala koncentrationen av den aktiva substansen som uppmäts i blodomloppet kallas C_{\max} .

Om samma aktiva substans som visas på bilden ovan ges via en annan tillförselväg, till exempel som en tablett som ges oralt (via munnen), är biotillgängligheten lägre än 100 procent (se bilden nedan, Oral biotillgänglighet).

Oral biotillgänglighet

Procentandelen aktiv substans efter att en tablett har svalts, studerat under en 15-timmarsperiod. AUC är skuggad. T_{\max} är tidpunkten när koncentrationen av läkemedlet i blodomloppet är som högst och C_{\max} är den maximala koncentrationen av läkemedlet i blodomloppet.

Den lägre biotillgängligheten vid den orala tillförselvägen jämfört med intravenös injektion förklaras på bilden nedan (Oral jämfört med intravenös biotillgänglighet):

När en tablett eller kapsel har svalts når den magsäcken inom en eller två minuter.¹ I magsäcken upplöses tabletten eller kapseln, och en del av den aktiva substansen absorberas i blodomloppet. Beståndsdelarna transporteras till tunntarmen där absorptionen fullföljs. Absorptionen från mag-tarmsystemet kan variera avsevärt. Lägre biotillgänglighet kan vara resultatet

av dålig eller ingen absorption från magsäcken och tarmarna, så denna fas är viktig och kan påverka tillgängligheten.

När den aktiva substansen absorberas når den först leverns portåder och transporteras till levern. Detta är första gången som den aktiva substansen metaboliseras i levern, vilket kallas förstapassagemetabolism. Vissa aktiva substanser metaboliseras i större utsträckning än andra under denna första metabolism. Den ej metaboliserade andelen av den aktiva substansen, vanligtvis mindre än 100 procent, når den systemiska cirkulationen via levervenen. Mängden som faktiskt når den systemiska cirkulationen kallas för absolut biotillgänglighet.

Absolut biotillgänglighet är biotillgängligheten för den aktiva läkemedelssubstansen i den systemiska cirkulationen efter icke-intravenös tillförsel jämfört med biotillgängligheten för samma läkemedel efter intravenös tillförsel. Det är procentandelen av den aktiva läkemedelssubstansen som absorberas via icke-intravenös tillförsel jämfört med samma läkemedel tillfört intravenöst.

Med andra ord är standarden för absolut biotillgänglighet alltid intravenös tillförsel.

Vid relativ biotillgänglighet mäts biotillgängligheten för en formulering (A) av ett visst läkemedel jämfört med en annan formulering (B) av samma läkemedel, vanligtvis en annan fastställd standard än intravenös tillförsel, eller genom tillförsel via en annan tillförselväg.

Biotillgängligheten påverkas av ett antal ytterligare faktorer som är specifika för varje individ. Några exempel på biotillgänglighet finns i det bifogade faktabladet.

Bioekvivalens

Bioekvivalens är förhållandet mellan två beredningar av samma

läkemedel med samma doseringsform som har liknande biotillgänglighet.

Relativ biotillgänglighet används inte bara för att jämföra olika formuleringar, utan även när två tabletter (eller andra läkemedel med samma formulering) med samma aktiva substans från olika läkemedelsföretag behöver jämföras. Tabletten från företag A kallas generiskt läkemedel i förhållande till referenstabletten från företag B (originalläkemedel). För att ta reda på om tablett A är bioekvivalent med tablett B jämförs värdena för biotillgänglighet för de båda tabletterna.²

Ytterligare resurser

- 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. Retrieved 23 June, 2015, from <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*, Retrieved June 23, 2015, from <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.

Referenser

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].

Bilagor

A2-1.16-V1.2