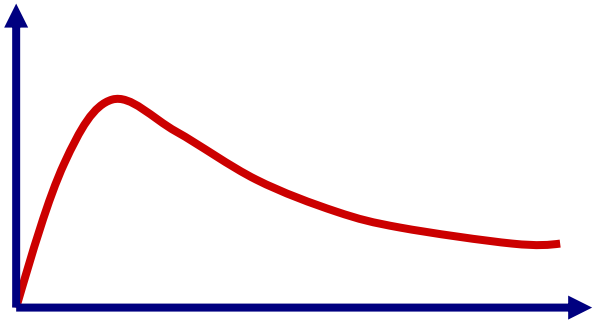
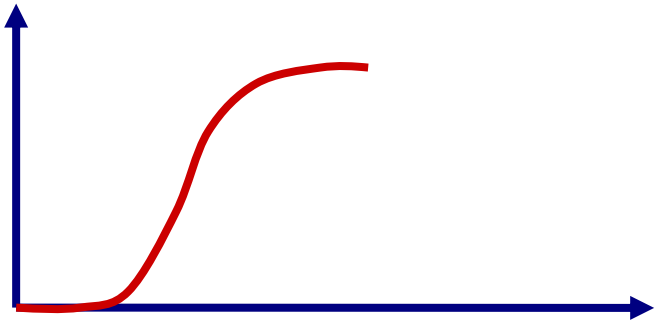
Farmakokinetika

Tomáš Pruša

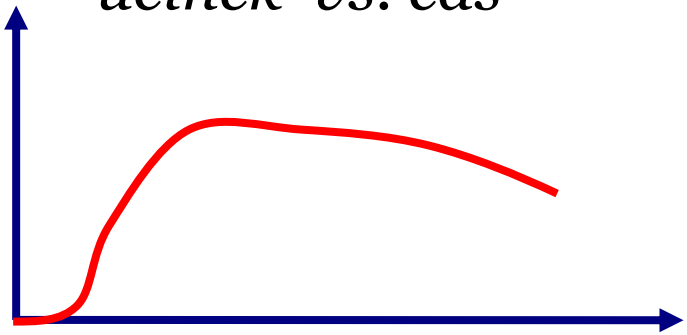
koncentrace vs. čas



účinek vs. koncentrace



účinek vs. čas



Farmakokinetika

- Farmakokinetické techniky jsou využívány k matematickému popisu časové závislosti pohybu léčiva v organizmu prostřednictvím naměřených koncentrací léčiva ve snadno dostupných tělních tekutinách.

Proč to potřebujeme?

Význam farmakokinetiky

- Předpověď (**predikci**) koncentrací léčiva v krvi v závislosti na cestě podání, velikosti dávky a intervalu mezi dávkami.
- Výběr optimální **cesty podání** a lékové formy
- **Individualizace** dávky, tj. výběr vhodné dávky a způsobu podávání pro konkrétního nemocného, tj. s přihlédnutím k interindividuálním rozdílům ve farmakokinetice (zohlednění vlivu věku, genetických faktorů, pohlaví, onemocnění, lékových interakcí na farmakokinetiku léčiva)

Farmakokinetické parametry

Jsou proměnné, popisující kvantitativně osud léčiva v organizmu, které získáme pomocí farmakokinetické analýzy průběhu koncentrací léčiva v závislosti na čase po podání.

Farmakokinetické parametry jsou „konstanty“ (charakteristické pro léčivo a organizmus, ovlivněné lékovou formou a cestou podání) v matematických vztazích popisujících závislost koncentrace léčiva na čase po podání.

Farmakokinetické parametry

- zdánlivý distribuční objem V_d
- celková clearance CL
- biologický poločas eliminace $t_{1/2}$
- biologická dostupnost F
- rychlostní konstanta absorpce k_a
- volná frakce léčiva v plazmě f_U

Distribuční objem V_d

- Míra kapacity zdánlivého prostoru
- Míra kapacity teoretického prostoru, který je v organismu k dispozici
- Podmínka: léčivo je stejnoměrně distribuováno

- Výpočet:
  množství léčiva v org. / koncentrace léčiva v krvi

Distribuční objem V_d

Zdánlivý distribuční objem je objem, ve kterém by se muselo léčivo homogenně distribuovat, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krevní plazmě (krvi).

Distribuční objem V_d

- Praktický výpočet

  Nitrožilně podaná dávka léčiva / konc. léčiva v čase 0

- Význam:
  - Stanovení počáteční (nárazové dávky)
  - Čím větší distribuční objem, tím menší je koncentrace dosažená po stejné dávce

Distribuční objem V_d

- Ovlivněn řadou faktorů:
  - Věk
  - Pohlaví
  - Nemoc
  - pK_a léčiva
  - Stupeň vazby léčiva na plazmatické bílkoviny
  - Rozdělovací koeficient tuk/voda
  - Stupeň vazby na ostatní tkáně organismu

Charakteristiky organizmu a jejich vliv na interindividuální variabilitu V_d

- **vliv tělesné hmotnosti (velikost organizmu)**
  - v mnoha případech se dávkování léčiv řídí hmotností nemocného
  - doporučena je dávka na 1 kg tělesné hmotnosti event. s přihlédnutím k věku
  - často není určeno, jak postupovat u podvyživených nebo naopak obézních nemocných. Je jasné, že tyto stavy jsou spojeny se změnami „složení těla“ ve smyslu množství tělesné vody, tuku a svalů.

Interindividuální variabilita zdánlivého distribučního objemu

- **vliv tělesné hmotnosti**
  - hydrofilní léčiva mají distribuční objem, který dobře odpovídá ideální tělesné hmotnosti a lepších výsledků dosáhneme při dávkování na 1 kg ideální tělesné hmotnosti a to i u obézních osob (např. acyklovir)
  - distribuční objem lipofilních léčiv spíše odpovídá celkové tělesné hmotnosti (např. propofol).

Interindividuální variabilita zdánlivého distribučního objemu

- **vliv tělesné hmotnosti**
  - U velmi obézních osob ale taková dávka může být neúměrně vysoká.
  - Nesmí být podávána opakovaně jako udržovací dávka v obvyklém dávkovacím intervalu, protože eliminační funkce ledvin a jater neodpovídá u osob s nadváhou tělesným proporcím.
  - Při opakovaném podávání dávky podle tělesné hmotnosti může dojít k předávkování.

Korekce dávky na velikost těla

- Dávkování aminoglykosidů (distribuují se do ECT) se provádí pomocí korigované hmotnosti:

  korigovaná hmotnost = 0,4 . (těl. hmotnost – ideální těl. hmotnost) + 1 . ideální těl. hmotnost

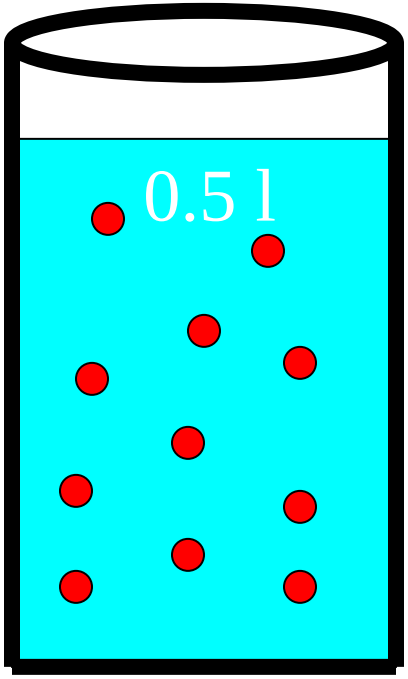
  postup vychází z představy, že do tukové tkáně je ve srovnání s ostatní tkání rozsah distribuce 40%

Distribuční objem V_d

Přímé metody na měření tkáňových/orgánových koncentrací léčiva jsou výzkumného charakteru:

- gamascintigrafie,
- NMR, PET
- mikrodialýza
- stanovení léčiva ve vzorcích z biopsie tkání

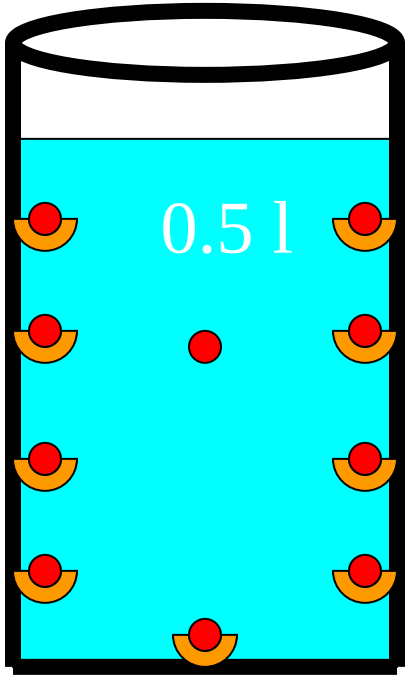
Distribuční objem V_d



bez vazby (homogenní distribuce látky):

dávka = 10 mg

c = 20 mg/l

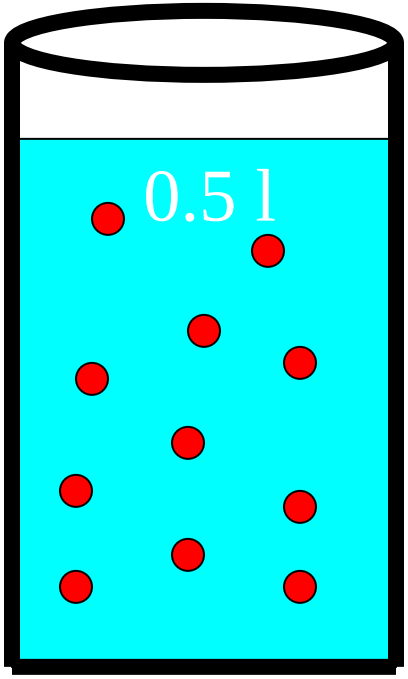


vazba na aktivní uhlí (nerovnoměrná distribuce látky):

dávka = 10 mg

c= 2 mg/l

Distribuční objem V_d



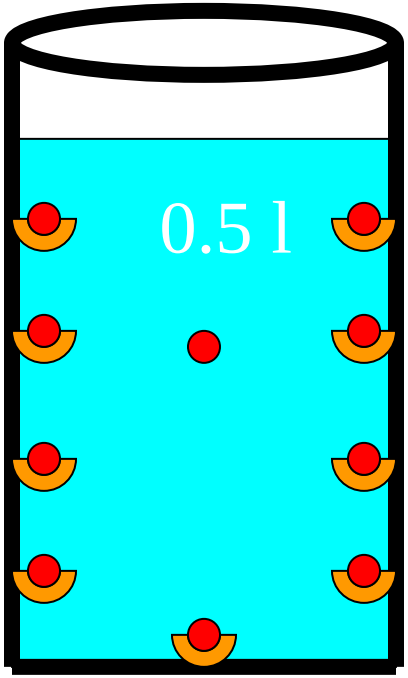
bez vazby (homogenní distribuce látky):

10 mg

c= 20 mg/l

V=10/20

V=0.5 l



vazba na aktivní uhlí (nerovnoměrná distribuce látky):

10 mg

c= 2 mg/l

V=10/2

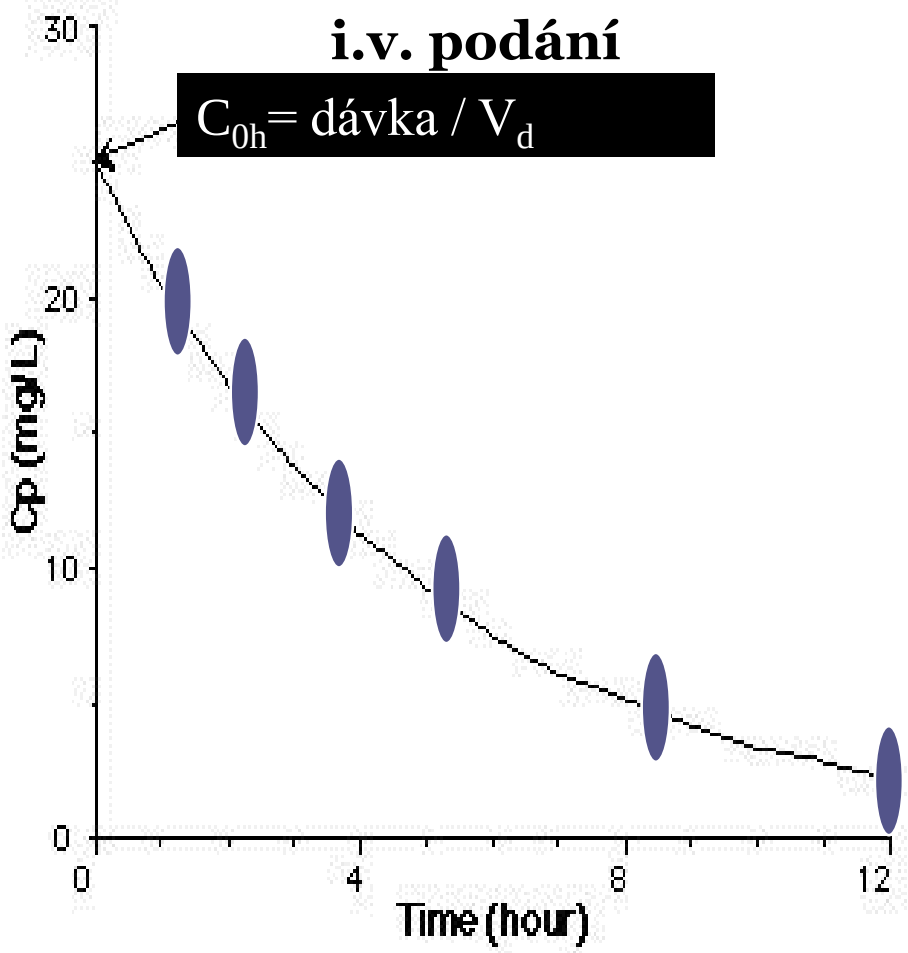
V= 5 l

Distribuční objem V_d

Léčiva jsou distribuována ze systémové cirkulace nerovnoměrně do tkání, kde mohou být vázána a dosahovat mnohem vyšší koncentrace než v krvi.

Důležité je to u lipofilních léčiv (digoxin, amiodaron). Zdánlivý distribuční objem je pak velmi vysoký.

Jak zjistíme V_d z průběhu koncentrací léčiva v plazmě po i.v. podání ?



Velikost distribučního objemu odráží koncentrace léčiva v plazmě bezprostředně po podání.
Později je koncentrace již snížena eliminací léčiva.

V_d = dávka / C_o

Později od podání:

$$V_d = \frac{\text{(dávka - elimininované množství)}}{C_t}$$

Využití V_d:

- 1. výpočet nasycovací dávky léčiva D_N:

  známe V_d a cílovou terapeutickou koncentraci C_T , kterou chceme rychle dosáhnout:

  $D_N = V_d \,.\, C_T$ (i.v. podání)

  dávka = objem x koncentrace

  Pro jinou než intravenózní cestu podání je nutné vzít v úvahu biologickou dostupnost F (část dávky, která pronikne do systémové cirkulace):

  $D_N = V_d \,.\, C_T \,/\, F$ (jiné než i.v. podání)

  Dávka k rychlé úpravě koncentrace z nízké (C_1) na terapeutickou (C_2): $D = V_d \,.\, (C_2 - C_1)$ event. (V_d / F)

Využití V_d:

Příklad: J.K.(hmotnost = 90 kg) máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.
Terapeutická koncentrace je 4 mg/l a V_d tobramycinu = 0,2 l/kg.
Jakou podáme nasycovací dávku D_N ?

Využití V_d:

Příklad: J.K.(hmotnost = 90 kg) máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.
Terapeutická koncentrace je 4 mg/l a V_d tobramycinu = 0,2 l/kg.
Jakou podáme nasycovací dávku D_N ?

$D_N = V_D$. hmotnost . terapeutická koncentrace

Využití V_d:

Příklad: J.K.(hmotnost = 90 kg) máme podat tobramycin pro pneumonii vyvolanou Gram-negativními kmeny.
Terapeutická koncentrace je 4 mg/l a V_d tobramycinu = 0,2 l/kg.
Jakou podáme nasycovací dávku D_N ?

$D_N = V_D$. hmotnost . terapeutická koncentrace
D_N = 0,2 l/kg . 90 kg . 4 mg/l
D_N = 72 mg

Využití V_d:

- 2/ distribučního objem volného léčiva vztažený na 1 kg tělesné hmotnosti srovnáváme s objemy tělních tekutin při posuzování charakteru distribuce léčiva

- 3/ posouzení efektivnosti hemoperfuze nebo dialýzy při odstraňování léčiva (látky) z organizmu
  - velký distribuční objem znamená současně malý podíl dávky (celkového množství léčiva v organizmu) v krvi, takže techniky odstraňující léčivo z krve (hemoperfúze a hemodialýza) jsou méně účinné.

Rychlost eliminace léčiva z organizmu

- Rychlost eliminace je celkové množství léčiva (hmotnostní jednotky - mg, látkové množství - mol) odstraněné z organizmu za jednotku času.

- Rychlost eliminace určuje rychlost poklesu koncentrací léčiva po jednorázovém podání i v intervalu mezi dávkami.

Rychlost eliminace léčiva z organizmu

- Při kontinuálním (i.v. infuze) a kontinuálním-intermitentním podávání (opakované podávání např. p.o.) dojde k vytvoření rovnováhy mezi:

rychlostí dávkování léčiva a rychlostí eliminace

Rychlost eliminace určuje velikost ustálené koncentrace.

Farmakokinetika

Lineární farmakokinetika

Nezávislá na dávce, průběh změn koncentrace léčiva v čase, lineární vztah mezi dávkou a množstvím vylučované látky.

Nelineární farmakokinetika

Závislá na dávce, koncentrace léčiva nejsou úměrné velikosti podané dávky. V počáteční fázi může být vztah lineární a po překročení kapacity daného systému se stává kinetika nelineární.

Lineární farmakokinetika (kinetika 1. řádu)

Eliminační děje pro většinu léčiv v rozsahu jejich terapeutických dávek probíhají podle kinetiky prvního řádu (= lineární farmakokinetika).

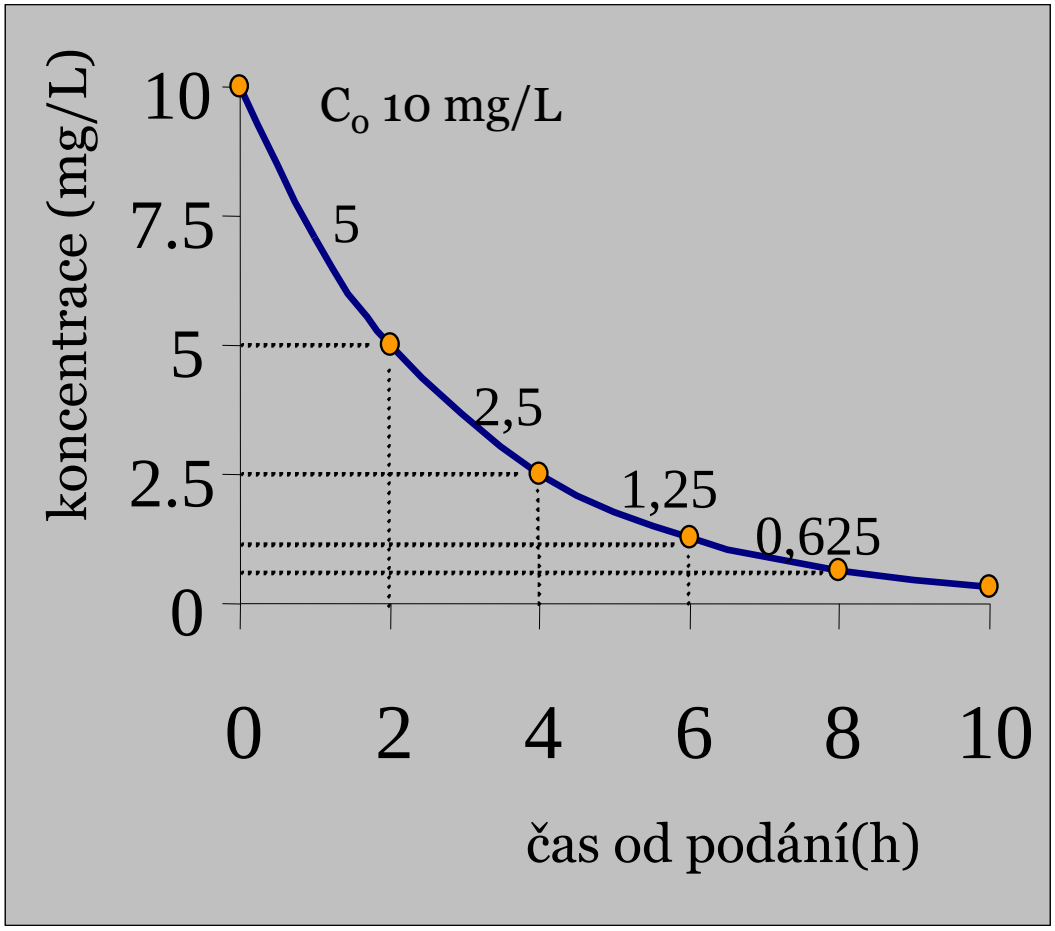
Eliminace ani jiné farmakokinetické procesy (např. absorpce) při zvyšování dávky nepodléhají saturaci. Stoupá-li koncentrace léčiva, roste úměrně rychlost jeho eliminace (a naopak).

Při zvyšování (snižování) dávky léčiva se přímo úměrně zvyšují (snižují) jeho koncentrace v organizmu.

Rychlost eliminace léčiva je přímo úměrná koncentraci a konstantou úměrnosti je clearance CL:

rychlost eliminace = CL . koncentrace v krvi

Projevy eliminace podle kinetiky 1. řádu



Rychlost poklesu koncentrace je v každém okamžiku úměrná koncentraci a s rostoucím časem po podání se snižuje (exponenciální pokles koncentrací):

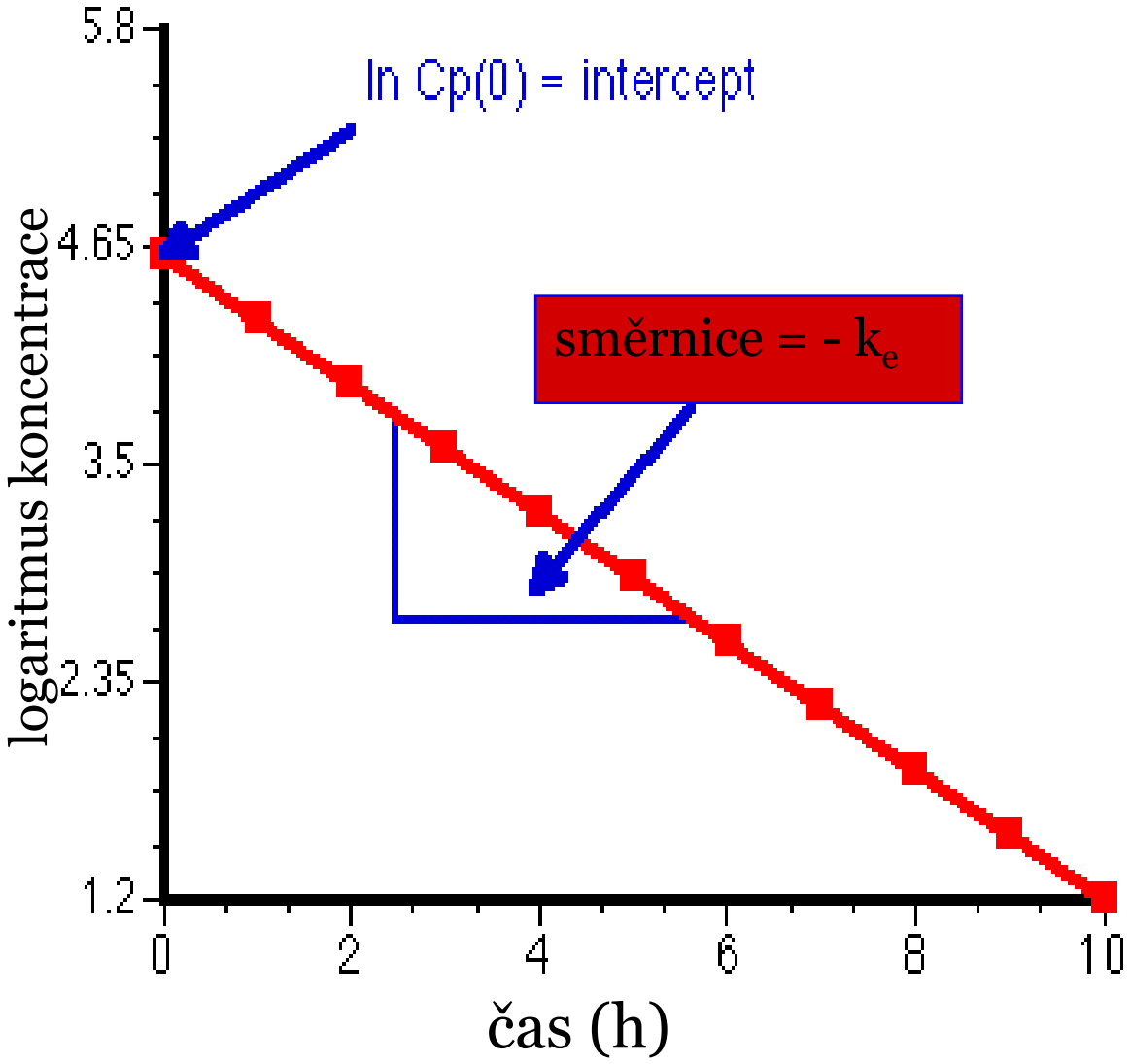
$$dC/dt = - k_e \cdot C$$

$$C(t) = C_o \cdot e^{- k_e \cdot t}$$

k_e …rychlostní konstanta eliminace

Exponenciální pokles koncentrací.

Jak zjistíme hodnotu k_e (a $t_{1/2}$) ze závislosti koncentrace léčiva na čase po podání?



$$t_{1/2} = 0{,}7 / k_e$$

logaritmický graf závislosti koncentrace na čase je přímka se směrnicí rovnou - k_e

Nelineární farmakokinetika

(saturabilní, závislá na koncentraci nebo dávce)

Rychlost eliminace se s rostoucí koncentrací zvyšuje méně než přímo úměrně, až dosáhne maximální možné V_{max} hodnoty a dále se nezvyšuje.

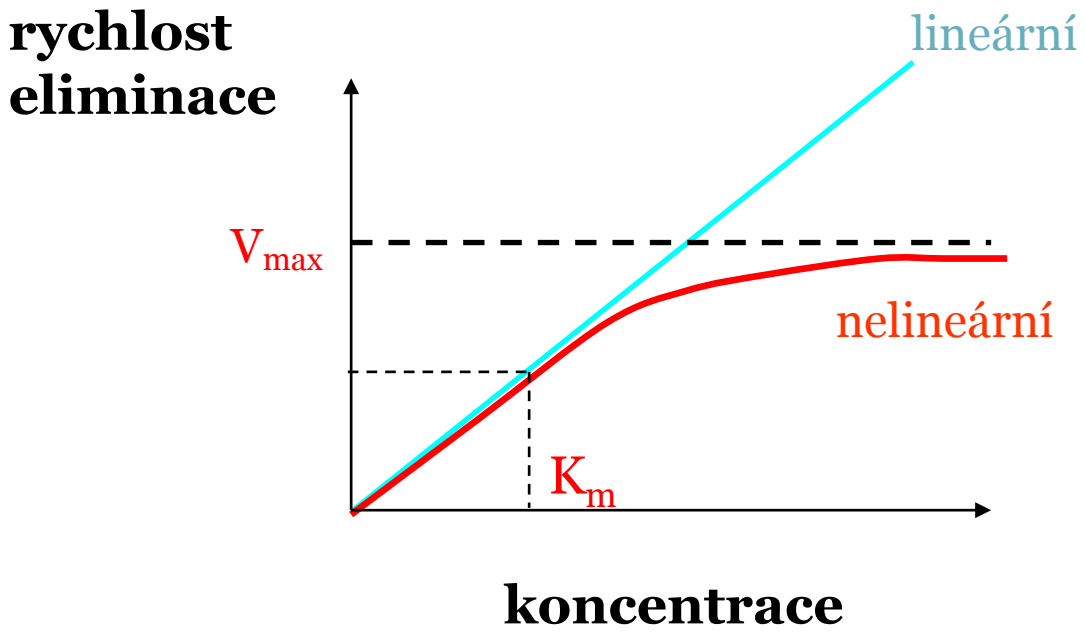
rychlost eliminace = $\frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C}$ /Michaelis- Menten/

$CL = V_{max} / (K_m + C)$

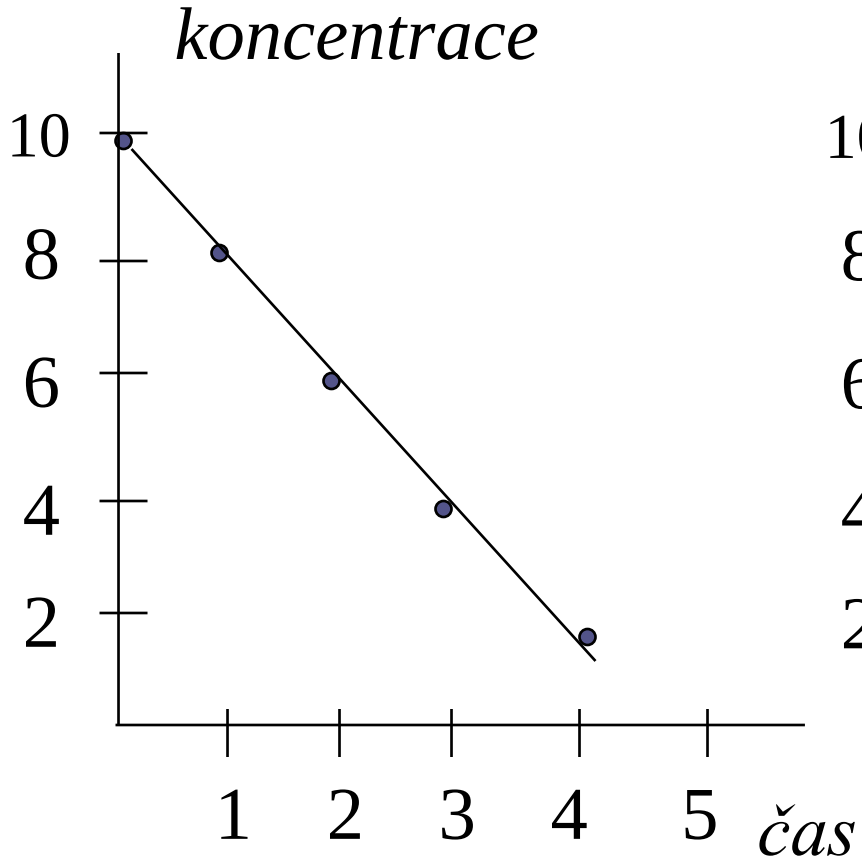
CL s rostoucí koncentrací klesá (etanol, fenytoin, teofylin)

Nelineární farmakokinetika

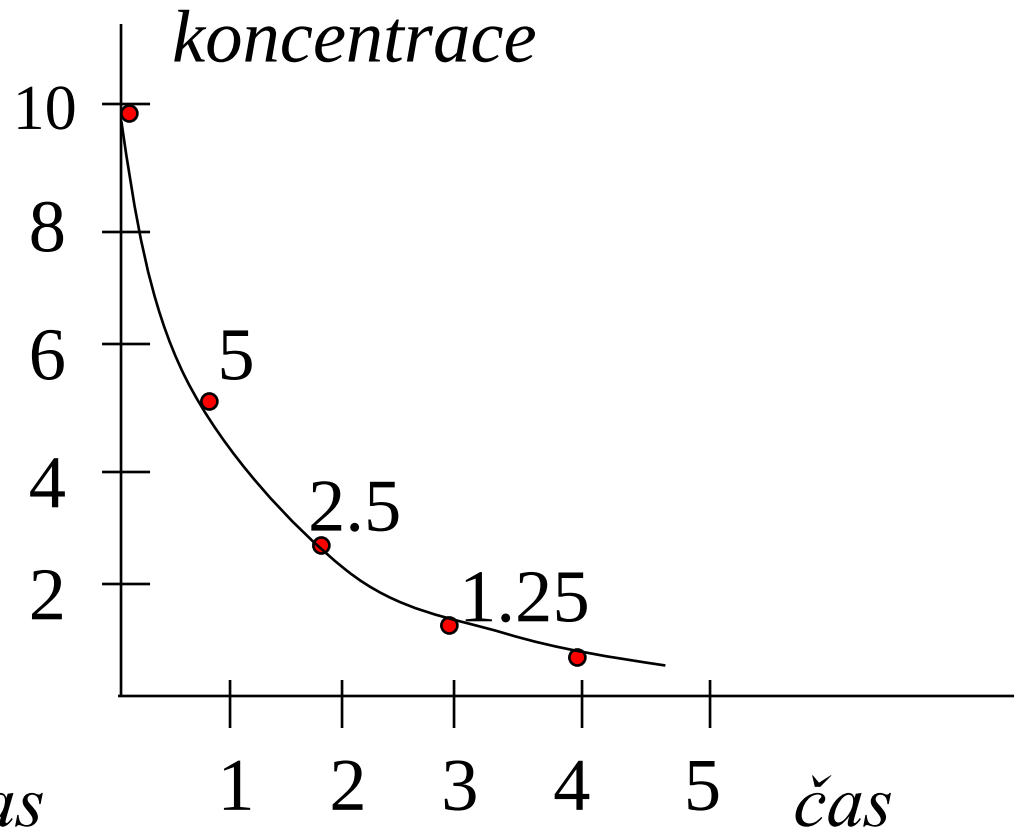
(saturabilní, závislá na koncentraci nebo dávce)



Projevy kinetiky eliminace nultého (nelineární farmakokinetika, graf vlevo) a prvního řádu (lineární farmakokinetika, graf vpravo)



stále stejná rychlost poklesu koncentrací (o 2 jednotky za hodinu)



rychlost poklesu koncentrací se snižuje (5 jednotek za první hodinu, 2,5 j. za druhou, atd.)

Celková clearance (CL)

Definice:

Celková clearance léčiva je podíl rychlosti eliminace léčiva z organizmu (všemi eliminačními cestami) a jeho koncentrace v plazmě (krvi).

$$CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{C} \qquad \frac{[\text{mol/h}]}{[\text{mol/l}]}$$

Jednotka: objem / čas [l/h], někdy se CL vztahuje k tělesné hmotnosti nebo povrchu těla [l/h/kg, l/h/m^2]

Celková clearance

- Množství plazmy nebo krve, které se úplně očistí od dané látky za jednotku času všemi eliminačními cestami.
- Závisí na distribuci, metabolismu a exkreci
- Aditivní charakter

- Význam:
  - Dávkování léčiv při opakovaném podávání

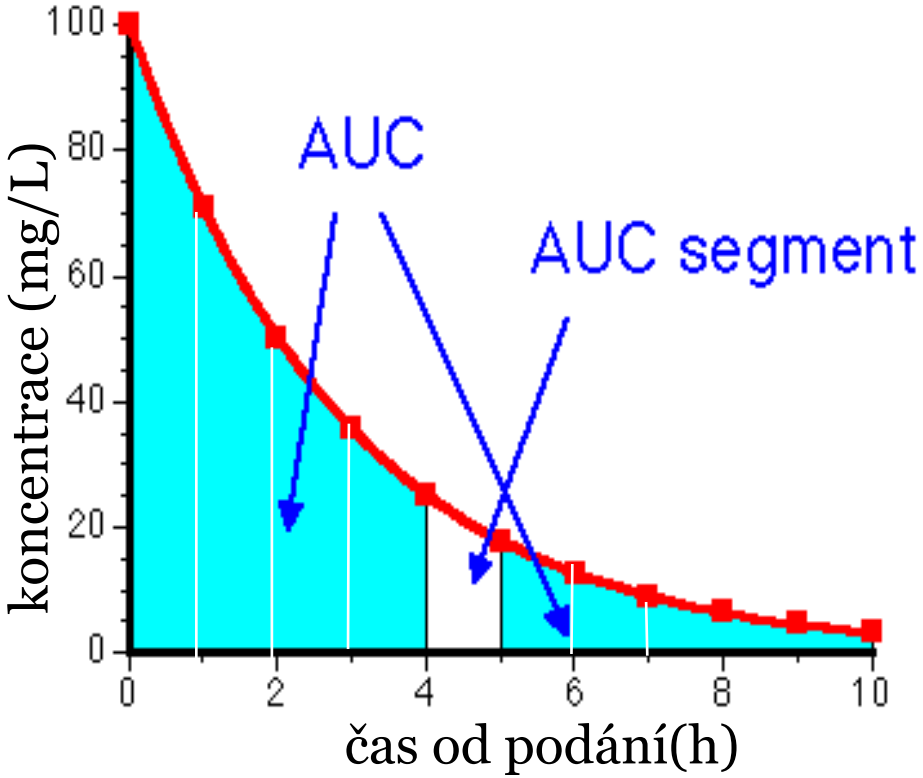
Celková clearance (CL)

- Mezí krví a tkáněmi je distribuční rovnováha, klesne-li koncentrace v krvi, přesune se léčivo z tkání do krve

- Tak je postupně léčivo odstraňováno z celého organizmu (z celého distribučního objemu)
- rychlost eliminace z organizmu = Clearance . C
  (množství/čas) = (objem/čas) . C

- Clearance nám říká, z jakého objemu (z jaké části distribučního objemu) je léčivo odstraněno za jednotku času

Jak zjistíme hodnotu celkové clearance z průběhu koncentrace léčiva po jednorázovém podání?



CL= dávka / AUC

(Area under the curve, plocha pod křivkou koncentrace - čas)

AUC se získá jako součet lichoběžníků (lichoběžníkové pravidlo).

Celková clearance

Clearance

CL = *F* x dávka / AUC

F=1,0 pokud je léčivo podáno i.v.

Základní vztah mezi farmakokinetickými parametry CL, V_d a $t_{1/2}$:

$$\text{Clearance} = V_d \,.\, k_e = V_d \,.\, 0{,}7 \,/\, t_{1/2}$$

Odvození vztahu:

$dC/dt = - ke \,.\, C,$

- součin ($k_e \,.\, C$) je množství léčiva léčiva eliminované za 1 h z 1 litru krve
- součin ($V_d \,.\, k_e \,.\, C$) je množství léčiva léčiva eliminované za 1 h z organizmu, tj. (mezi krví a tkáněmi je rychlá distribuční rovnováha) = clearance

$$t_{1/2} = 0{,}7\, V_d \,/\, CL$$

Čím je větší distribuční objem a menší clearance, tím pomaleji klesají koncentrace léčiva v krvi (je delší poločas eliminace).

Farmakokinetika léčiva při jeho kontinuálním (i.v. infuze) nebo opakovaném (p.o., i.v., s.c., i.m.) podávání

- Při kontinuálním nebo kontinuálním intermitentním podávání léčiva se za 5 biologických poločasů od zahájení podávání navodí rovnovážný stav (angl. steady state) mezi rychlostí přísunu léčiva do krve a rychlostí eliminace.
- Rychlost eliminace je v ustáleném stavu stejná jako rychlost přísunu léčiva do organizmu (= rychlost podávání).
- Velikost ustálené koncentrace léčiva závisí na rychlosti podávání a hodnotě clearance.

Využití clearance:

1/ celková clearance umožňuje vypočítat velikost ustálené koncentrace léčiva (C_{ss}) při kontinuálním nebo opakovaném podávání léčiva určitou rychlostí:

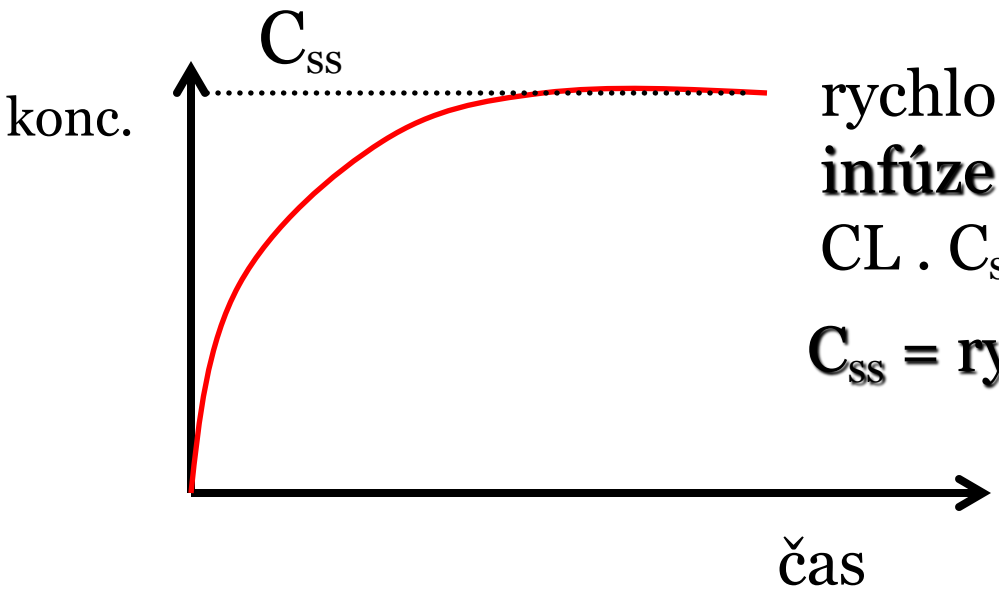
rychlost dávkování = rychlost eliminace = $CL \cdot C_{ss}$

i.v. infuze: C_{ss} = rychlost infúze / CL

per os: $C_{avss} = (F. D / \tau) / CL$

τ ..dávkovací interval, D..dávka,
F..absolutní biologická dostupnost

Závislost koncentrace léčiva na čase od zahájení kontinuální infúze



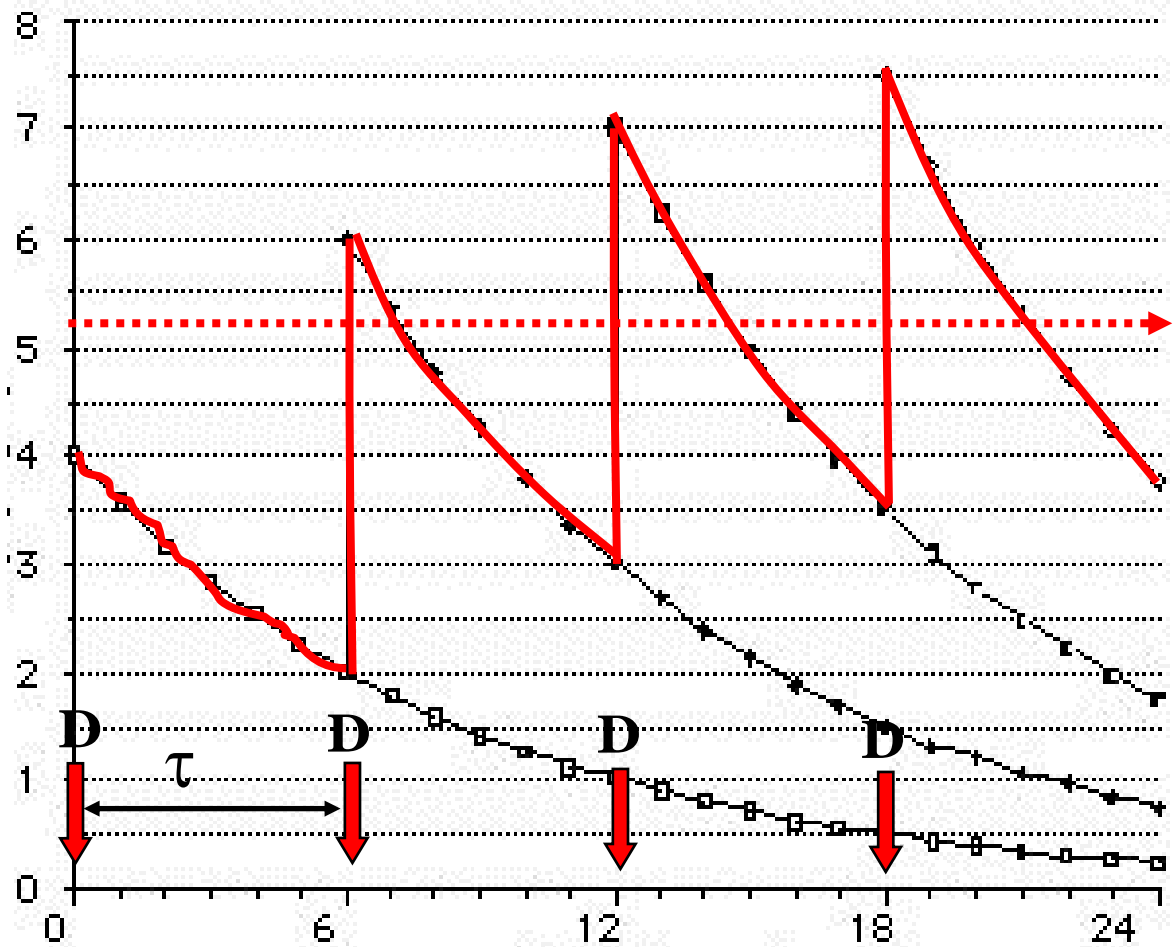
rychlost dávkování = **rychlost infúze** = = rychlost eliminace = CL . C_{ss}

C_{ss} = rychlost infúze / CL

rychlost infúze:

[mg/h] = objemová rychlost infúze [ml/h] x koncentrace léčiva v infúzním roztoku [mg/ml]

Opakované podávání léčiva intravenózně - princip superpozice dávek.



$$\bar{C}_{ss} = (D / \tau) / CL$$

Rychlost dávkování je dávka dělená dávkovacím intervalem.

Využití clearance:

2/ celková clearance a cílová terapeutická koncentrace léčiva v ustáleném stavu umožňují výpočet potřebné rychlosti dávkování (**udržovací dávky**):

rychlost dávkování = $C_{SS,cílová}$. CL

rychlost dávkování: rychlost i.v. infuze

p.o.: F. D / dávkovací interval τ

Výpočet korekce udržovací dávky

- $\frac{\text{udržovací dávka (1)}}{C_{ss}\ (1)} = \frac{\text{udržovací dávka (2)}}{C_{ss}\ (2)}$

Důsledek lineární farmakokinetiky !!!

Při nelineární farmakokinetice vztah neplatí.

Využití clearance:

3/ hodnota celkové clearance a jejích dvou nejdůležitějších komponent (jaterní a renální clearance) umožňuje porovnat úlohu dvou nejdůležitějších orgánů a možný vliv poškození jater a ledvin na rychlost eliminace a tím i na dávkování léčiva.

Celková clearance (CL)

Celková clearance má aditivní charakter.
Je součtem jednotlivých clearancí zajišťovaných různými eliminačními cestami:

$$CL = CL_{RENÁLNÍ} + CL_{JATERNÍ} + CL_{PLICNÍ} + \ldots \text{jiné}$$

renální + nerenální

Clearance

Orgánová clearence:

Rychlost eliminace léčiva určitým orgánem lze definovat pomocí hodnot krevního průtoku tímto orgánem a koncentrací léčiva v krvi.

Clearance

Renální clearance

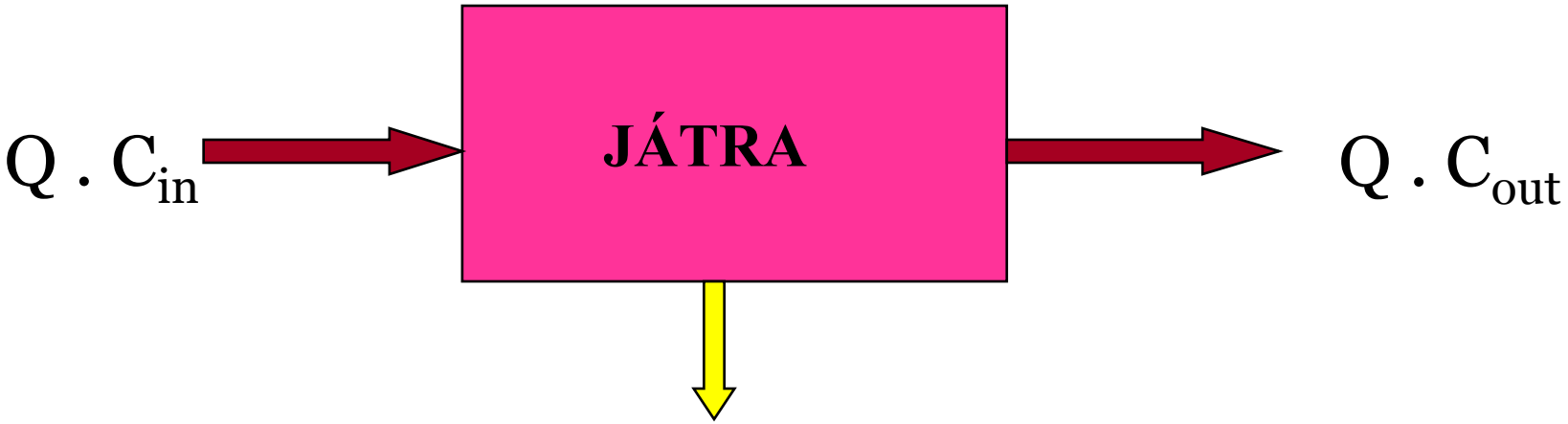
Clearance nezměněné formy močí za jednotku času (závisí na pH moči, vazbě na proteiny a prokrvení ledvin)

Hepatální clearance

Eliminace buď cestou biotransformace nebo cestou exkrece nezměněné látky do žlučí, případně kombinací obou, za jednotku času

Jaterní clearance CL_h

Q... průtok krve v. portae : 1.5 l/min



Rychlost eliminace (jaterní extrakce) = Q. (C_{in} - C_{out})

CL_h = rychlost eliminace / C_{in} = Q . (C_{in} - C_{out})/ C_{in}

CL_h = Q . E E ... jaterní extrakční poměr

Jaterní extrakční poměr (E)

$$E = (C_{in} - C_{out}) / C_{in}$$

A/ léčiva s vysokou jaterní extrakcí:

$$C_{out} \rightarrow 0,\ E \rightarrow 1\ \ (> 0.7)$$

po perorálním podání jsou extrahována játry, nejsou dostupná v systémovém oběhu. Označujeme to jako vysoký efekt prvního průchodu játry (first-pass effect). Po proniknutí do systémového oběhu je eliminace játry limitována průtokem krve játry (maximální clearance= Q. 1 = Q).

B/ léčiva s nízkou jaterní extrakcí:

$$C_{out} \rightarrow C_{in}\ ,\ E \rightarrow 0\ \ (<0.3)$$

malý efekt prvního průchodu, dobrá biologická dostupnost po perorálním podání. Rychlost eliminace (poločas eliminace) je citlivá na inhibici a indukci metabolizmu.

Jaterní extrakční poměr některých léčiv

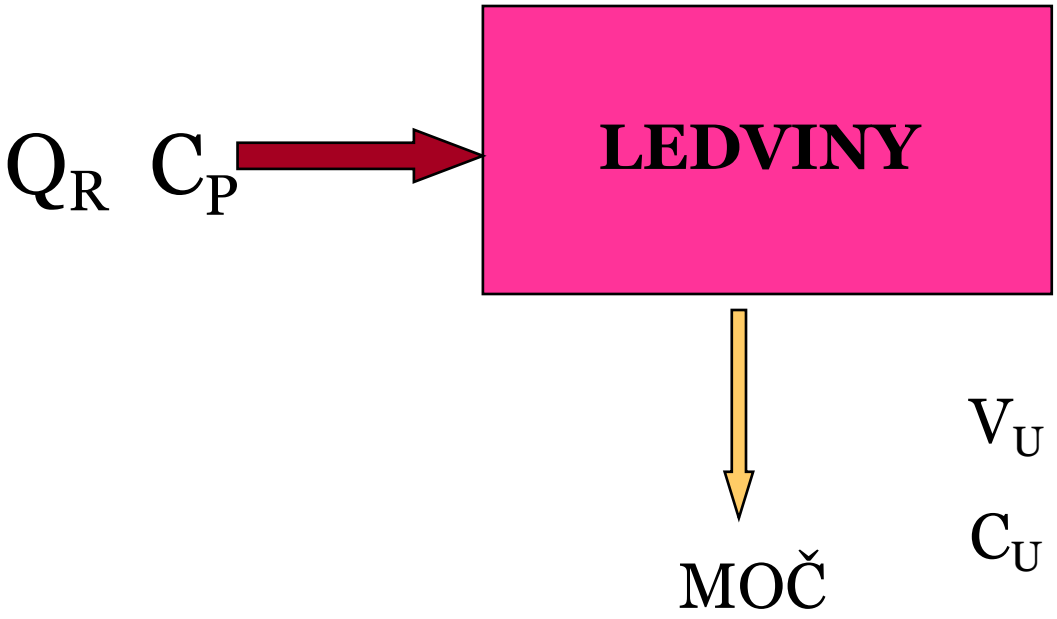
nízký (<0.3)
diazepam
teofylin
tolbutamid
warfarin

vysoký (>0.7)
lidokain
propranolol
verapamil

střední: chinidin

Renální clearance CL_R

Q_R ..... GFR 80 - 120 ml/min



V_U rychlost toku moče, l/h

C_U koncetrace léčiva v moči

rychlost eliminace (exkrece) = $V_U . C_U$

CL_R = rychlost eliminace / C_P = $V_U . C_U / C_P$

Interindividuální variabilita celkové clearance

- Celková clearance je ovlivněna:
  - věkem
  - farmakogenetickými faktory
  - onemocněním jater a ledvin
  - sníženým zásobením těchto orgánů krví (kardiovaskulární choroby)
  - lékovými interakcemi na úrovni metabolizmu i exkrece

Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)

Definice: Biologický poločas eliminace je čas potřebný k tomu, aby aktuální koncentrace léčiva v krvi poklesla na polovinu.

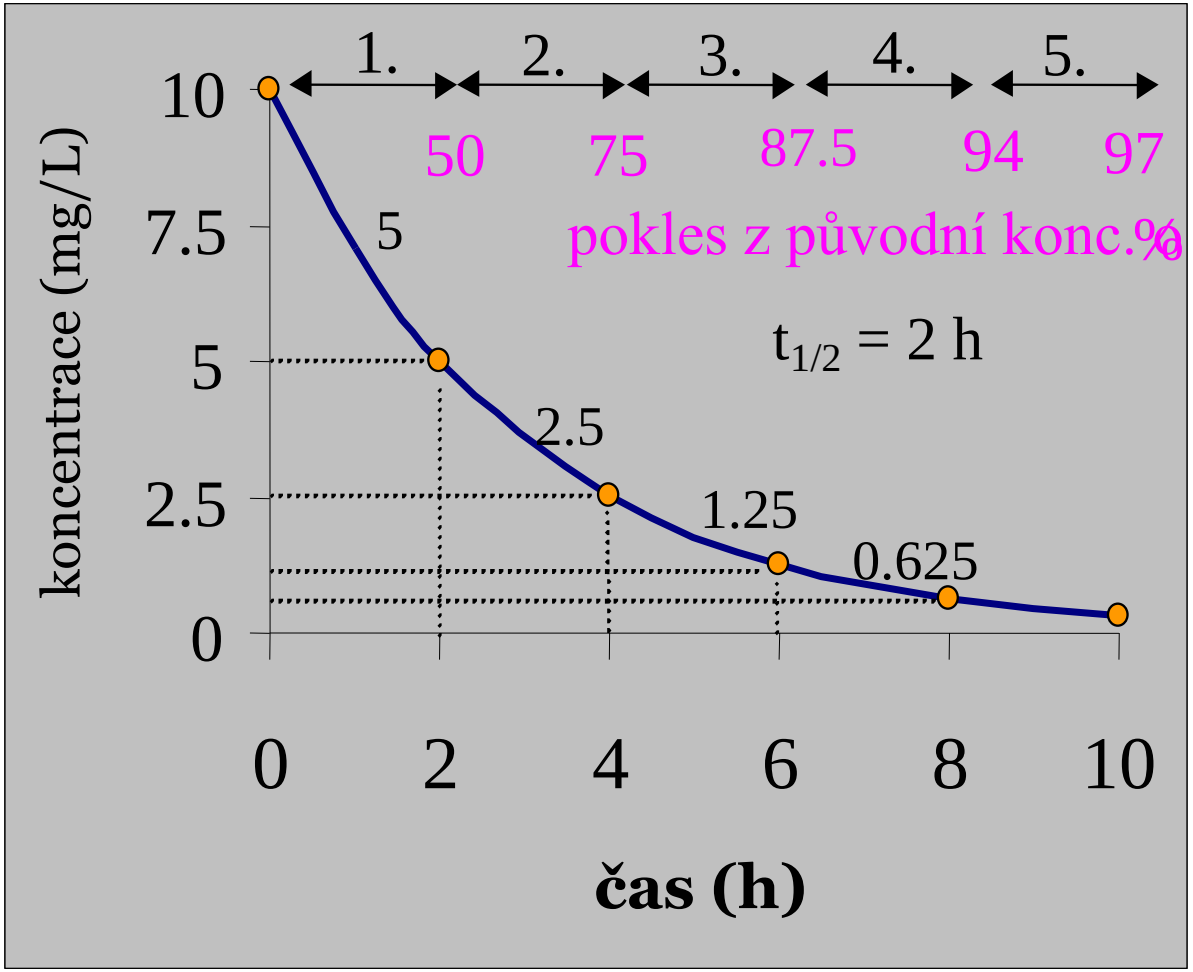
Je to sekundární parametr. Jeho hodnota závisí na hodnotách obou primárních parametrů V_d a CL.

Clearance = $V_d \,.\, k_e$ ⟶ $t_{1/2} = 0{,}7 \,.V_d \,/\, CL$

Jednotka: čas (min, h, den)

Využití $t_{1/2}$:

1/ $t_{1/2}$ odhad času potřebného k eliminaci léčiva nebo k poklesu z počáteční koncentrace na jinou koncentraci



Využití $t_{1/2}$:

1/ Je-li koncentrace léčiva příliš vysoká, je nejlepší přerušit dávkování (vynechat několik dávek). Jak dlouhé má být přerušení?

Využití $t_{1/2}$:

1/ Je-li koncentrace léčiva příliš vysoká, je nejlepší přerušit dávkování (vynechat několik dávek). Jak dlouhé má být přerušení?

Čas potřebný k poklesu koncentrace léčiva z hodnoty C_1 (toxické) na hodnotu C_2 (terapeutickou):

$$t = t_{1/2} \cdot \ln (C_1/C_2) / 0{,}7$$

Využití $t_{1/2}$:

2/ $t_{1/2}$ lze využít k odhadu času od zahájení opakovaného nebo kontinuálního podávání léčiva do dosažení ustálené koncentrace. Ten není závislý na cestě podání ani rychlosti podávání.

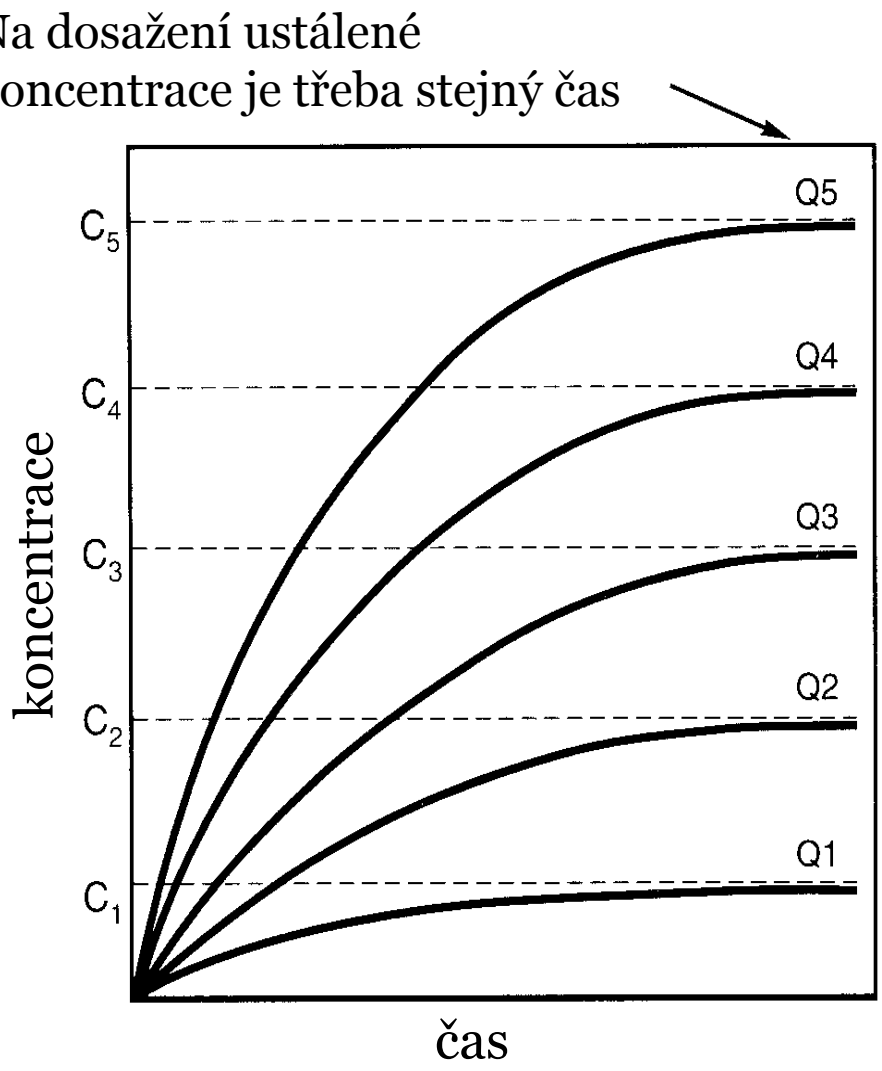
čas v násobcích $t_{1/2}$	**aktuální koncentrace (% ustálené koncentrace)**
1	**50**
2	**75**
3	**87.5**
4	**94**
5	**97**

V průběhu opakovaného (perorálně) nebo kontinuálního (i.v. infuze) podávání léčiva:

Ustálená koncentrace závisí na rychlosti dávkování (= D/τ) a na clearance.

Čas potřebný k dosažení ustálené koncentrace závisí na biologickém poločasu eliminace (poměru V_d a clearance) a nezávisí na rychlosti dávkování.

Infúze 5 rychlostmi: 5 ustálených koncentrací dosažených za stejný čas (5 x $t_{1/2}$)



Využití $t_{1/2}$:

3/ poměr hodnot $t_{1/2}$ a intervalu mezi dávkami τ určuje stupeň kumulace léčiva v krvi (poměr mezi koncentracemi v ustáleném stavu a po první dávce). Čím je delší $t_{1/2}$ a kratší τ, tím dochází k větší kumulaci.

$\tau \approx t_{1/2}$ střední kumulace asi 2-krát
$\tau < t_{1/2}$ velká kumulace > 2-krát
$\tau > t_{1/2}$ mírná kumulace < 2-krát

Využití $t_{1/2}$:

4/ poměr hodnot $t_{1/2}$ a intervalu mezi dávkami τ určuje velikost kolísání koncentrace léčiva mezi dvěma po sobě následujícími dávkami. Čím je delší $t_{1/2}$ a kratší τ, tím dochází k menšímu kolísání.

$\tau \approx t_{1/2}$	$C_{ss,min}$ 50% $C_{ss,max}$	střední fluktuace
$\tau < t_{1/2}$	$C_{ss,min}$ více než 50% $C_{ss,max}$	malá fluktuace
$\tau > t_{1/2}$	$C_{ss,min}$ nižší než 50% $C_{ss,max}$	velká fluktuace

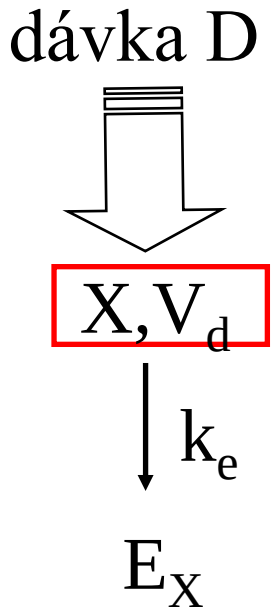
Farmakokinetické modelování

Kompartmentové modely organizmu:

- Kompartmenty mají příslušné distribuční objemy (V_d) a rychlost transportu mezi kompartmenty charakterizují rychlostní konstanty (k).

- Tyto velmi zjednodušené modely organizmu umožňují pro řadu léčiv dostatečně přesnou predikci (předpověď) koncentrací v závislosti na dávkování, cestě podání a vlastnostech organizmu.

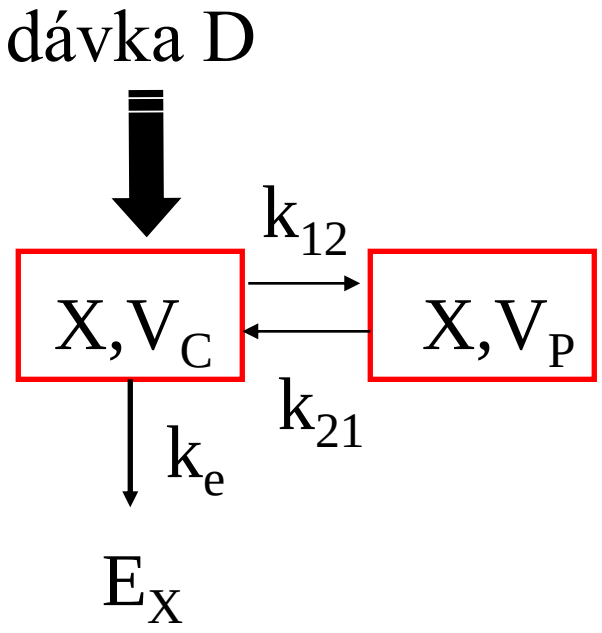
Jednokompartmentový model pro pro intravenózně podané léčivo



$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$C_0 = D / V_d$$

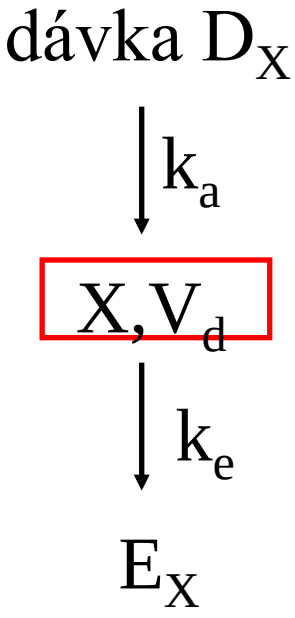
Dvoukompartmentový model pro intravenózně podané léčivo



$$C = a \cdot e^{-\alpha \cdot t} + b \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

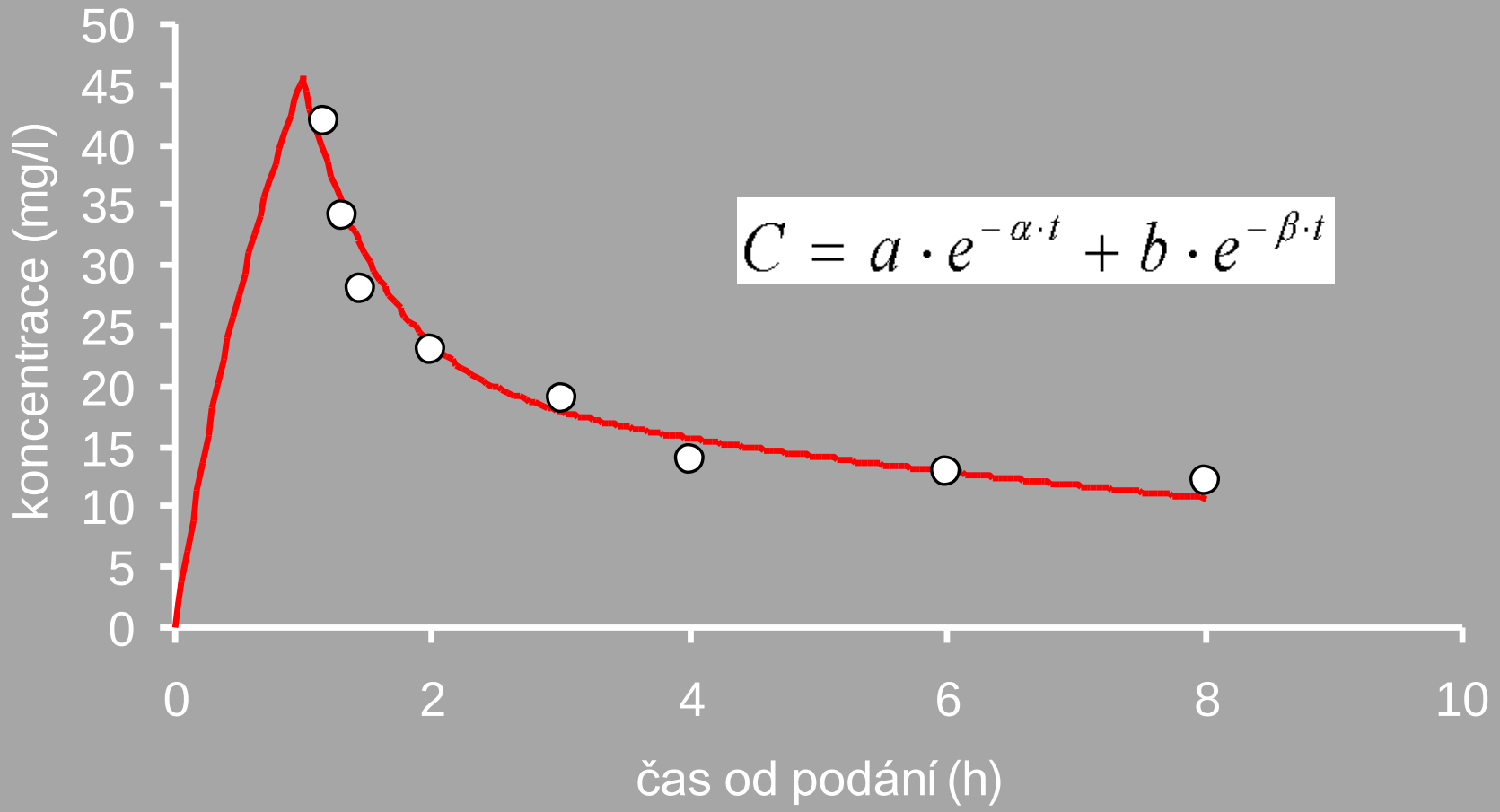
α…rychlá distribuční fáze
β…pomalejší eliminační fáze

Jednokompartmentový model s absorbcí prvního řádu: perorální podání léčiva



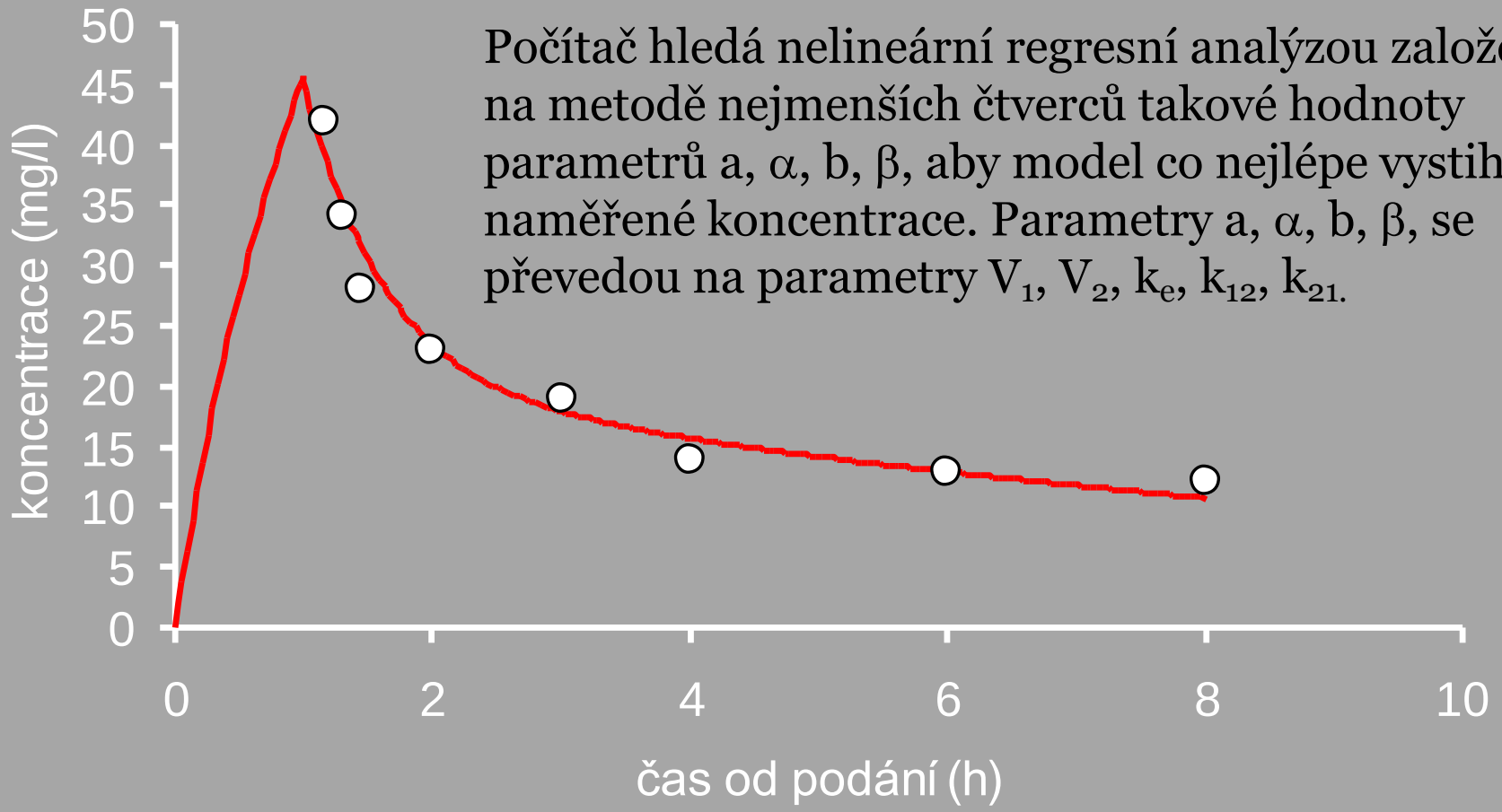
Výpočet kinetických parametrů dvoukompartmentového modelu

2-kompartmentový model pro vankomycin



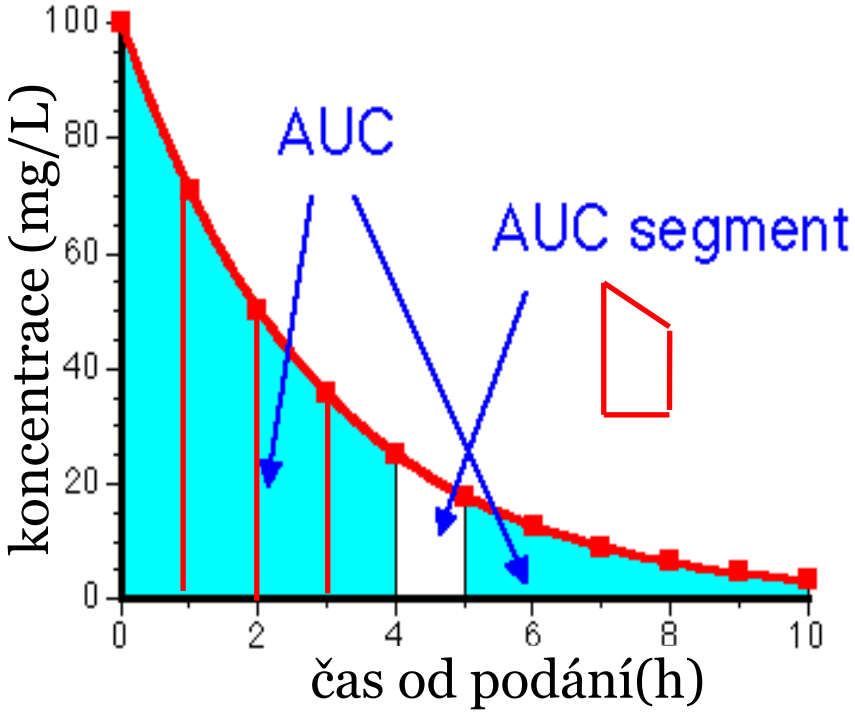
Výpočet kinetických parametrů dvoukompartmentového modelu

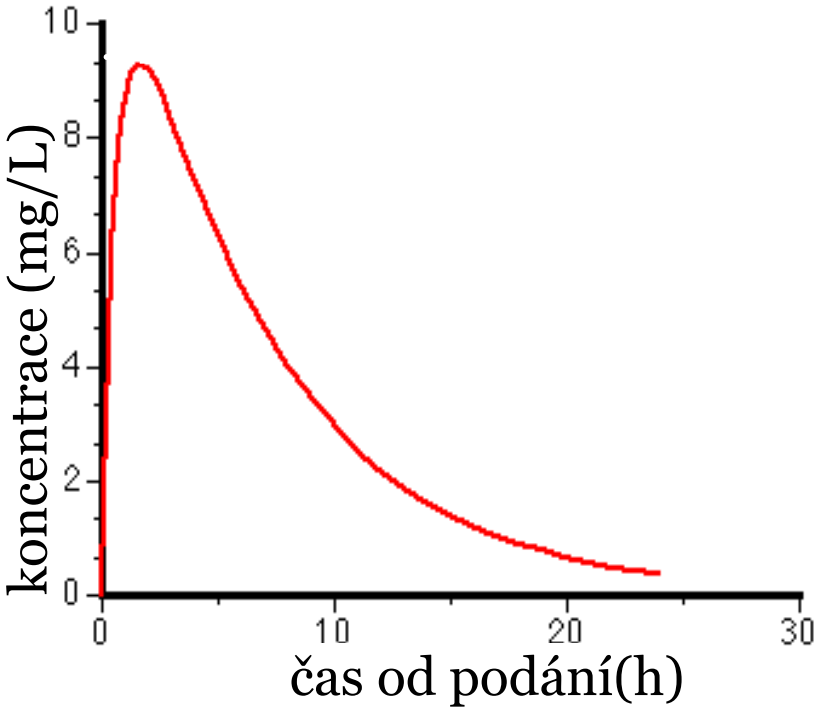
2-kompartmentový model pro vankomycin



Počítač hledá nelineární regresní analýzou založenou na metodě nejmenších čtverců takové hodnoty parametrů a, α, b, β, aby model co nejlépe vystihl naměřené koncentrace. Parametry a, α, b, β, se převedou na parametry V_1, V_2, k_e, k_{12}, k_{21}.

Nekompartmentová farmakokinetická analýza





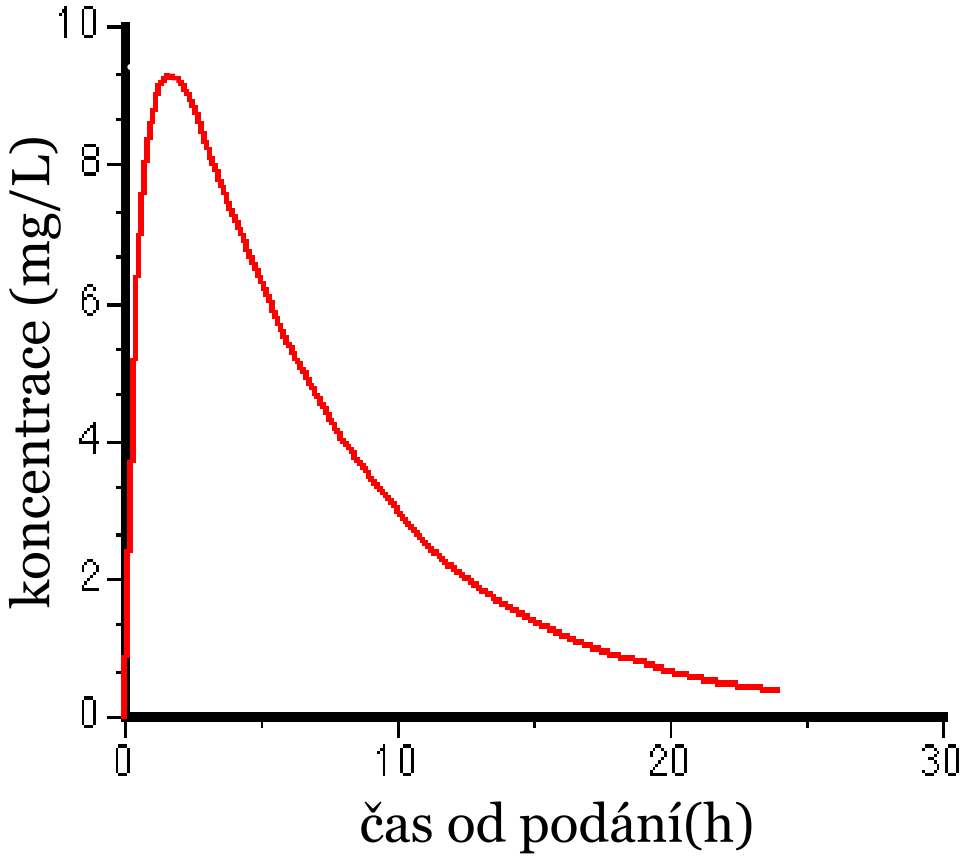
Matematicky analyzuje závislost koncentrace na čase bez předpokladu určitého modelu organizmu.

Farmakokinetika po extravaskulárním podání a biologická dostupnost

- Léčiva nejčastěji podáváme perorálně.
- Při tomto způsobu podání nemusí být absorpce kompletní a určitá část absorbované podané dávky podléhá presystémové eliminaci a nedostane do systémového oběhu.
- Také rychlost uvolňování léčiva z lékové formy a rychlost absorpce může výrazně ovlivnit profil plazmatických koncentrací léčiva.

- Absorpce léčiva probíhá většinou podle kinetiky 1. řádu a charakterizuje ji rychlostní konstanta absorpce.

Farmakokinetika po extravaskulárním podání a biologická dostupnost

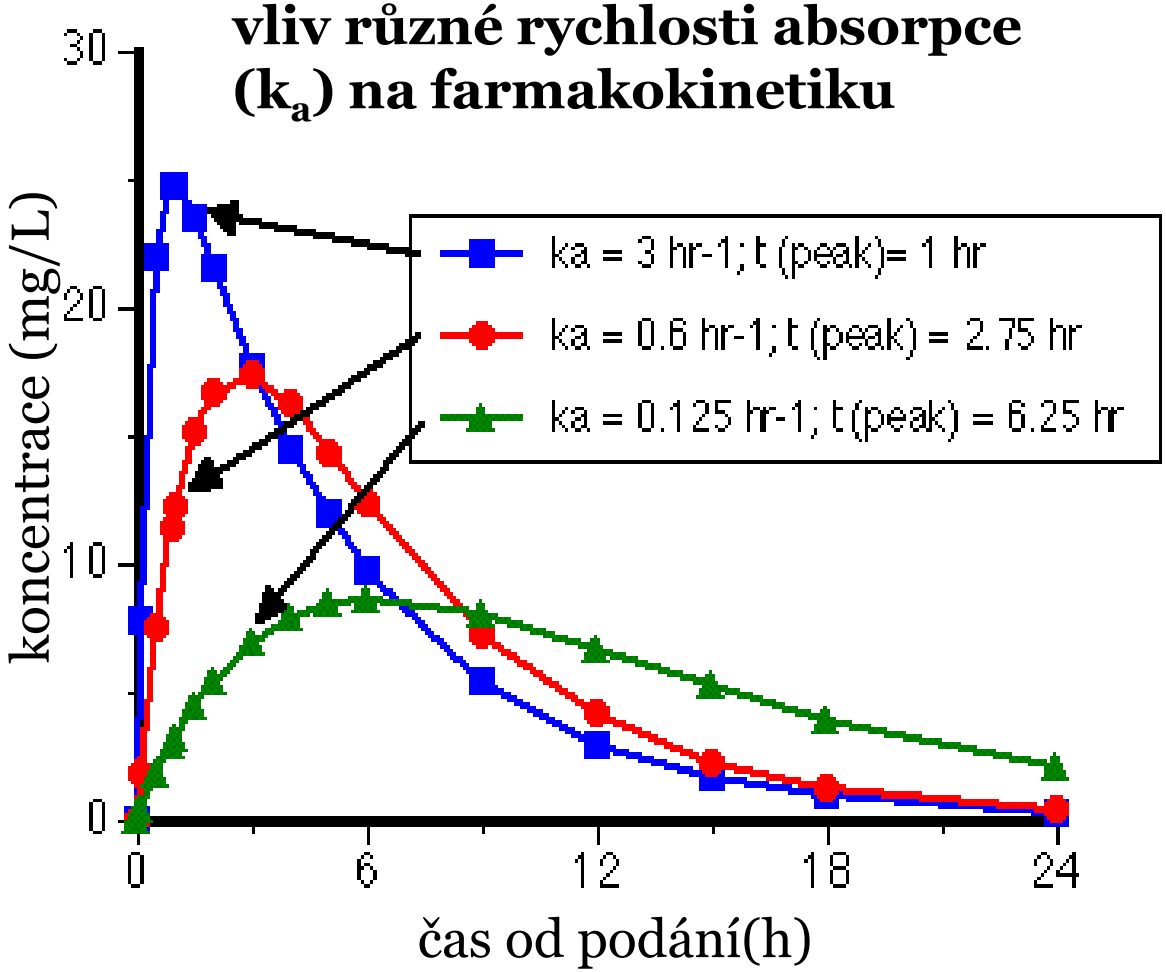


AUC, C_{max}, T_{max}

F, k_a
parametry ovlivněné léčivem, dávkou a lékovou formou

k_e a V_d - parametry ovlivněné léčivem a organizmem

Rychlostní konstanta absorpce (k_a)



Biologická dostupnost

Biologická dostupnost (F) je množství léčiva z dávky obsažené v podaném léčivém přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní (ve většině případů metabolicky nezměněné) formě do systémového krevního oběhu.

Vyjadřuje se jako část z dávky a může tedy nabývat hodnot od 0 do 1 (nebo od 0 do 100%, je-li vyjádřena v procentech).

Biologickou dostupnost ovlivňují cesta podání, vlastnosti léku a lékové formy, first-pass metabolizmus (ve střevě a játrech), exprese transportérů ve střevní stěně a v játrech, lékové interakce a onemocnění GIT (malabsorpce, průjmy, zvracení aj.) jako nejdůležitější faktory.

Biologická dostupnost

Absolutní biologická dostupnost je absolutní část z podané dávky, která se z lékové formy (po jiném než intraveózním podání) dostává do systémového krevního oběhu.

Zjišťuje se porovnáním AUC při podání léčiva jednak v testované lékové formě a jednak intravenózně.

Absolutní biologická dostupnost po intravenózním podání se pokládá za rovnu 1 (100%), protože se léčivo aplikuje přímo do systémového oběhu a jeho biologická dostupnost je úplná.

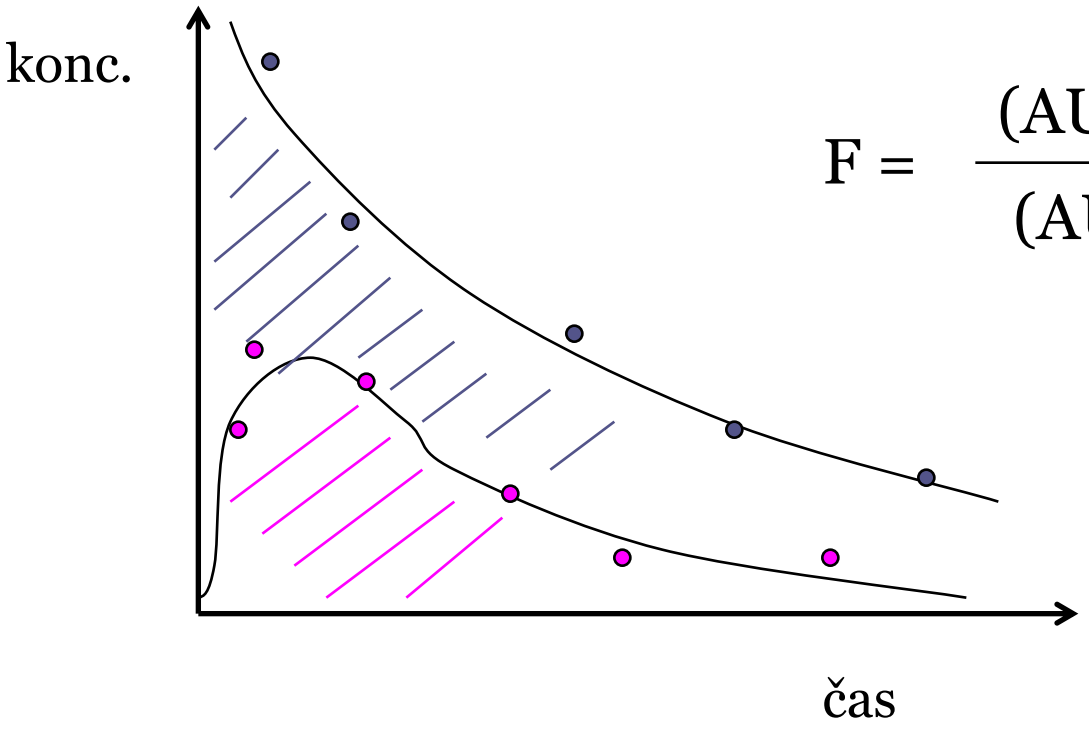
Úbytek aktivní formy léčiva před dosažením systémového oběhu je cenná informace i z ekonomického hlediska.

Absolutní biologická dostupnost

Se zjišťuje srovnání AUC po perorálním (s.c., i.m. aj.) a i.v. podání:

$$F = AUC_{po} / AUC_{iv}$$

$$F = \frac{(AUC/dávka)_{po}}{(AUC/dávka)_{iv}}$$



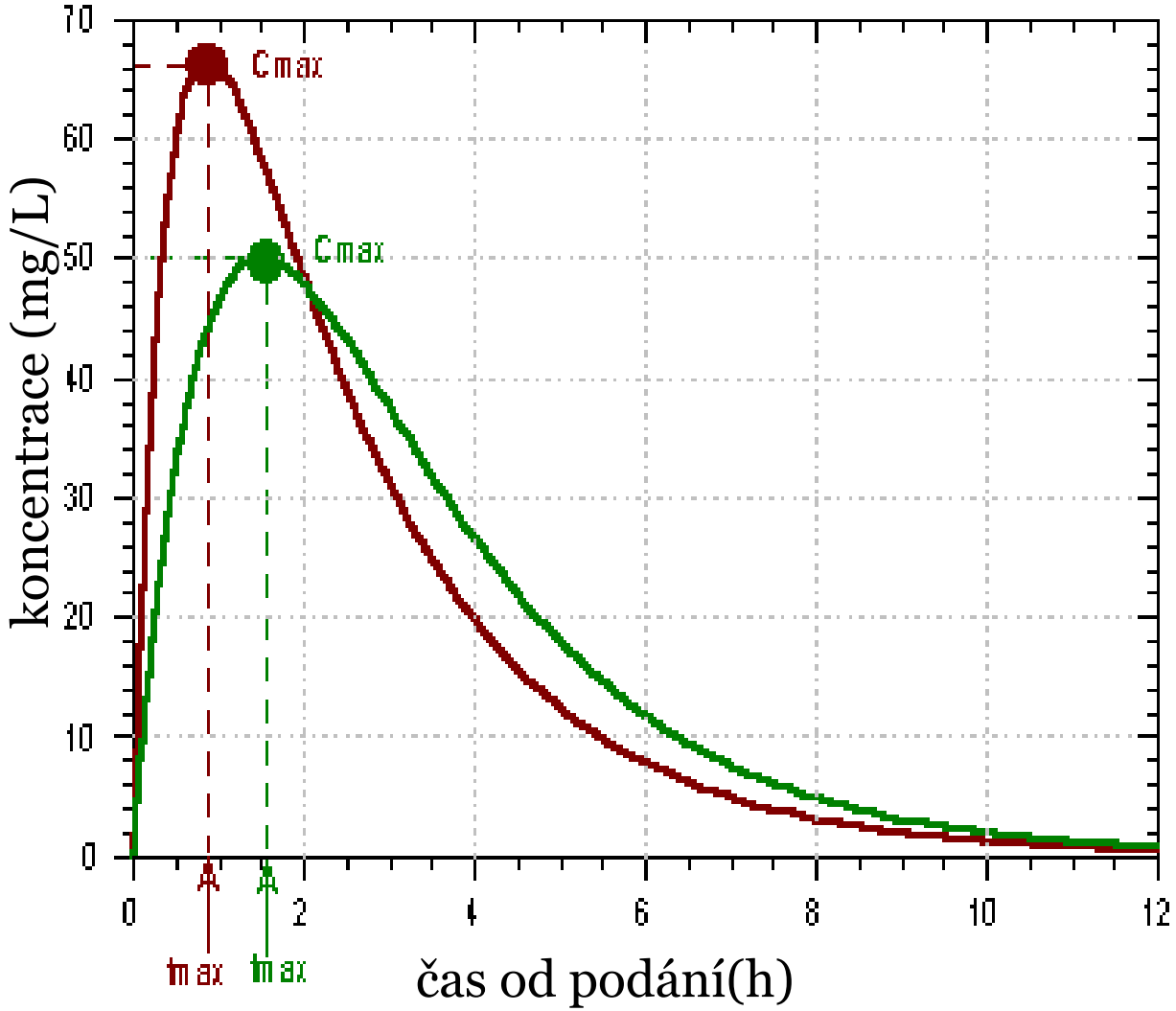
Relativní biologická dostupnost je relativní část dávky léčiva, která se dostává do systémového krevního oběhu, při srovnání testované lékové formy s jinou lékovou formou (obě jsou jiné než pro intravenózní podání).

Srovnávání biologické dostupnosti se provádí před registrací kopie originálního přípravku (generikum).

Při hodnocení relativní biologické dostupnosti má význam i rychlost s jakou se aktivní forma léčiva dostane do systémového oběhu (ovlivňuje maximální koncentraci).

Biologická dostupnost v sobě tedy zahrnuje aspekt kvantitativní (rozsah biologické dostupnosti) a rychlostní (rychlost biologické dostupnosti). Rozsah i rychlost biologické dostupnosti léčiva z testované lékové formy se tedy srovnává s jeho dostupností z jiné (referenční) lékové formy.

Relativní biologická dostupnost



Bioekvivalenční studie

Relativní biologická dostupnost se hodnotí v randomizované, zkřížené studii, tzv. bioekvivalenční studii.

Skupina zdravých dobrovolníků se rozdělí do 2 podskupin. Každé podskupině se podá léčivo dvakrát, a to jednou v testované a jednou v referenční lékové formě. Pořadí podání T a R přípravku se liší. Mezi oběma podáními je vymývací perioda (wash-out).

Vyhodnocením změřených koncentrací v krvi (plazmě, séru) jsou získány farmakokinetické parametry léčiva a ty se srovnávají.

Bioekvivalence

Pojmem biologická ekvivalence (bioekvivalence), označujeme skutečnost, že po podání stejných dávek léčiva ve dvou lékových formách není v míře i rychlosti biologické dostupnosti aktivní formy léčiva větší rozdíl než (nejčastěji tolerovaných) ± 20%.