

Biodostępność leków doustnych czynnik warunkujący skuteczność terapii

Bioavailability of oral dosage forms – factor determining the effectiveness of therapy

Ewa Jurczak¹, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk², dr n. farm. Dariusz Maciej Pisklak²,
dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak³

¹ Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej,
Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej,
Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: biodostępność, badanie biodostępności, leki doustne.

Streszczenie: Każdy lek, niezależnie od tego, czy jest to lek innowacyjny (referencyjny), czy generyczny (odtwórczy; zamiennik), przed wprowadzeniem na rynek, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta, musi przejść badania biodostępności. Badania te pozwalają ocenić stopień i szybkość, z jaką lek (lub jego metabolit aktywny terapeutycznie) przechodzi do krążenia ogólnego. Najczęściej w praktyce klinicznej stosowane są leki doustne, z tego względu w artykule przedstawiono przykładowe czynniki wpływające na różnice w ich dostępności biologicznej oraz celowość prowadzenia badań nad dostępnością biologiczną. Omówione zostały również metody wykorzystywane w celu poprawy wchłaniania substancji leczniczej, zarówno te znajdujące się obecnie w fazie testów, jak i te powszechnie stosowane.

Keywords: bioavailability, bioavailability testing, oral drug.

Abstract: Every drug, whether it is an innovative or generic, before being finally approved, due to the safety reasons must undergo bioavailability studies. These tests assess the degree and rate at which the drug (or a therapeutically active metabolite) passes into the systemic circulation. Due to the common use of oral dosage forms, presented article describes the studies of factors that influence the bioavailability of those kind of medications. In this work the purposes of such research are discussed and the methods used to improve the bioavailability are explained

Wprowadzenie

Wywołanie efektu terapeutycznego przez leki zależy od osiągnięcia i utrzymania przez odpowiedni czas wystarczającego stężenia substancji aktywnej w miejscu działania [1]. Pracując nad rozwojem nowych substancji czynnych, producenci muszą mieć również na uwadze bezpieczeństwo pacjenta. W przypadku gdy efekt terapeutyczny leku uzależniony jest od stę-

żenia osiąganego we krwi, wymagane jest przeprowadzenie badań biodostępności.

Dostępność biologiczna leku, czyli ułamek dawki leku, jaki dotarł do krążenia ogólnego po jego podaniu pozanaczyniowym i szybkość, z jaką ten proces nastąpił, to jeden z najistotniejszych parametrów farmakokinetycznych [ryc. 1]. Wspomniany parametr wykorzystywany jest w ocenie za-

równy nowych leków, jak też leków generycznych i warunkuje ich dopuszczenie na rynek.

W przypadku biodostępności wyróżnić możemy pojęcia *bezwzględnej* oraz *względnej dostępności biologicznej*.

Wartość bezwzględnej dostępności biologicznej określa ułamek substancji czynnej, jaki dotarł w postaci niezmienionej do kompartmentu centralnego, czyli osocza oraz tkanek dobrze ukrwionych w odniesieniu do takiej samej dawki podanej dożylnie, przy czym dostępność biologiczną dawki podanej dożylnie przyjmuje się za równą 100% [3]. W celu obliczenia bezwzględnej dostępności biologicznej stosujemy następujący wzór:

$$F = \frac{AUC_{bad.}}{AUC_{i.v.}}$$

gdzie:

$AUC_{bad.}$ = pole powierzchni pod wykresem zależności stężenia od czasu dla leku badanego podanego pozanaczyniowo;

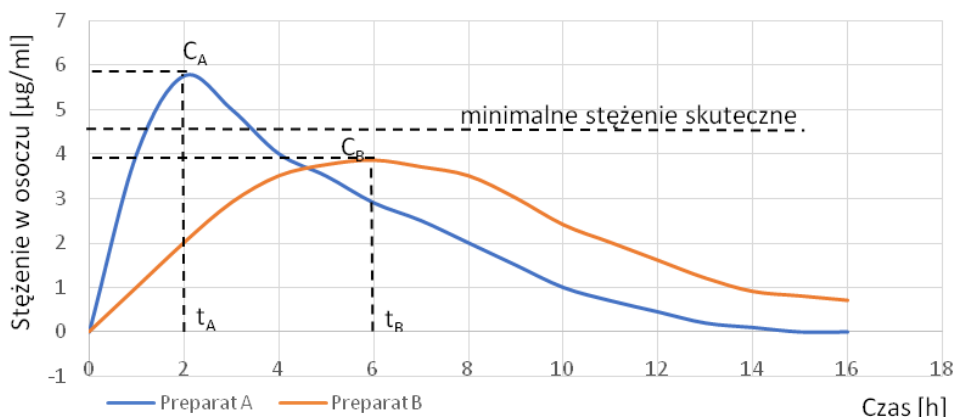
$AUC_{i.v.}$ = pole powierzchni pod wykresem zależności stężenia od czasu dla tego samego leku podanego drogą dożylną.

Powyższy stosunek możemy również wyrazić w procentach, otrzymując stopień dostępności biologicznej (EBA, ang. *Extend of Bioavailability*).

W przypadku gdy punkt odniesienia stanowi preparat o najlepszych właściwościach dostępności biologicznej, którego droga podania może różnić się od preparatu badanego, mamy do czynienia z tzw. względną dostępnością biologiczną. Wówczas w mianowniku równania zamiast $AUC_{i.v.}$ wstawiamy wartość $AUC_{stand.}$, czyli wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu dla uznanego międzynarodowo standardu, podanego drogą inną niż dożylna [2].

Określanie dostępności biologicznej leku

Podstawą oceny biodostępności leku są pomiary stężenia substancji farmakologicznie czynnej we krwi po określonym czasie od podania leku, na podstawie których wyzna-



Ryc. 1. Przykładowe krzywe zmian stężenia w osoczu tej samej substancji czynnej leków o takiej samej bezwzględnej dostępności biologicznej, różniących się szybkością wchłaniania w czasie. Zawartość substancji czynnej w dwóch różnych tabletkach była równa [2].

czamy pozostałe wartości istotne z punktu widzenia biorównoważności.

Do głównych parametrów należą:

- stężenie maksymalne leku we krwi (C_{max});
- pole pod krzywą (AUC, ang. *Area Under Curve*);
- czas, jaki upłynął od podania leku do uzyskania maksymalnego stężenia we krwi stężenia (t_{max}).

Czas upływający od podania leku do wystąpienia stężenia maksymalnego substancji farmakologicznie czynnej w osoczu zależy zarówno od szybkości wchłaniania, jak i szybkości eliminacji. Wielkość pola pod krzywą zależności zmian stężenia od czasu jest proporcjonalna do ilości leku, który dociera do krążenia ogólnego (zasada zgodności pół Dosta, ang. *Dost Priority Areas in Basic Research*) i z tego powodu może być wykorzystywana do charakteryzowania biodostępności.

Wymienione parametry otrzymane w wyniku badań klinicznych są uznawane za wiarygodne jedynie wtedy, gdy przeprowadzone zostały zgodnie z wytycznymi GCP (dobra praktyka kliniczna, ang. *Good Clinical Practice*). Dzięki wiedzy o wartości stężenia maksymalnego substancji leczniczej we krwi, zależącego przede wszystkim od szybkości i stopnia wchłaniania, możliwe jest wyciągnięcie wniosków na temat jej ewentualnych działań niepożądanych oraz spodziewanej siły działania [3].

Przykładowe czynniki wpływające na biodostępność substancji leczniczych w lekach doustnych

Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta, najczęściej stosowana w czasie terapii postać leku to preparaty doustne, podlegające

metabolizmowi wątrobowemu (efekt pierwszego przejścia, ang. *First Pass Effect*). Ich działanie jest wolniejsze niż działanie leków stosowanych dożylnie (i z reguły również leków podawanych miejscowo). Jest to jednak korzystne, gdyż z drugiej strony warunkuje dłuższe utrzymywanie się stężeń terapeutycznych we krwi oraz mniejsze ich wahania, co w konsekwencji poprawia skuteczność terapeutyczną i minimalizuje ryzyko uzyskania stężeń toksycznych [4]. Znaczącość czynników wpływających na biodostępność substancji leczniczych oraz umiejętność modyfikacji tych czynników to niezwykle istotne aspekty, zarówno w praktyce klinicznej, jak i w pracy nad projektowaniem nowoczesnych postaci leków.

Jednym z głównych czynników wpływających na dostępność biologiczną leku są fizykochemiczne właściwości preparatu, warunkujące szybkość uwalniania oraz ilość uwalnianej substancji czynnej z postaci leku. Z terapeutycznego punktu widzenia szybkość, z jaką lek dociera do krążenia ogólnego jest niezwykle istotna w stanach ostrych, takich jak np. ból czy śpiączka cukrzycowa. Lek wchłaniający się zbyt wolno może nie osiągnąć w miejscu działania wymaganego stężenia skutecznego, pomimo wchłonięcia całej dawki [5].

Wpływ na szybkość wchłaniania ma przede wszystkim postać leku. W przypadku doustnych postaci leku najszybciej wchłaniane są roztwory, a najwolniej z reguły – tabletki [ryc. 2].

W przypadku płynnej postaci leku szybkość wchłaniania powinna zależeć tylko od właściwości API (substancja czynna, ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*), jednak dzieje się tak jedynie w przypadku prostych

Tabletka	Zawiesina	Roztwór
substancje pomocnicze	rozpuszczalność	rozpuszczalniki
	wielkość cząstek	rodzaj soli
czas rozpadu	surfaktanty	pH
	lepkość	lepkość

wzrost szybkości wchłaniania 

Ryc. 2. Wpływ postaci leku na szybkość procesu wchłaniania oraz podstawowe czynniki modyfikujące szybkość wchłaniania w zależności od postaci leku [4]

roztworów wodnych. W przypadku roztworów złożonych [6] ich poszczególne składniki może modyfikować proces wchłaniania poprzez oddziaływanie z nabłonkiem przewodu pokarmowego, czy zmianę stopnia dysocjacji substancji czynnej [7].

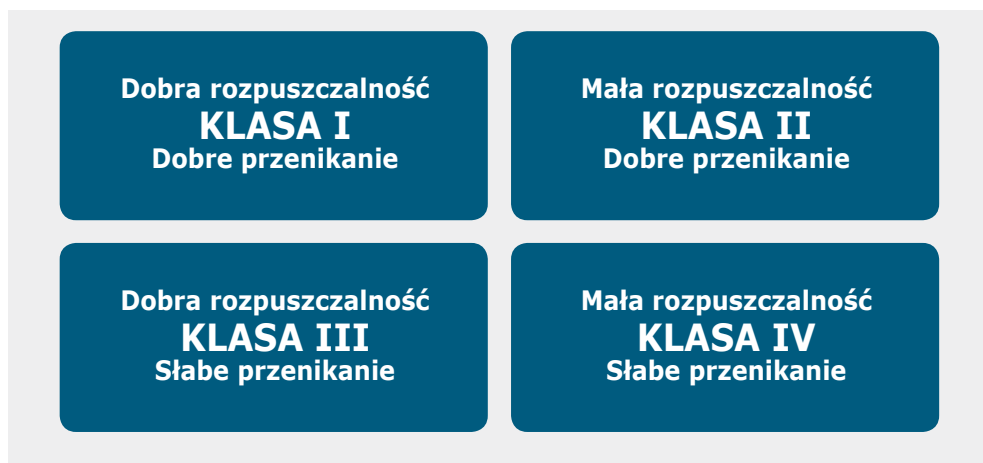
Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na dostępność biologiczną poprzez modyfikację wchłaniania produktów leczniczych są ich *interakcje z pożywieniem*. Wpływ pożywienia w tym przypadku może być zarówno korzystny i powodować wzrost wchłaniania preparatu, jak i niekorzystny, co dobrze obrazuje przykład żelaza albo wapnia. Żelazo, jako niezwykle istotny mikroelement znajdujący się w grupach prostetycznych białek czy centrach aktywnych enzymów, w przypadku niedoborów lub określonych sytuacji klinicznych, np. znaczna utrata krwi, musi być suplementowane. Aby suplementacja ta była efektywna, żelazo należy spożywać z pokarmami bogatymi w witaminę C, witaminy z grupy B oraz kwas foliowy, które zwiększają wchłanianie tego mikroelementu, unikając równocześnie związków taniny (herbata), błonnika czy soi [8]. W przypadku suplementacji wapnia wyraźnie lepsze wchłanianie obserwuje się przy

spożywaniu równocześnie pokarmów bogatych w laktozę, witaminę D, czy białko [9].

Nowym trendem, wyraźnie widocznym w firmach pracujących nad lekami innowacyjnymi czy odtwórczymi, jest tworzenie działów preformulacji [10]. Pracownicy takiego działu opracowują wskazówki dla technologów dotyczące wyboru optymalnego sprzętu, najkorzystniejszych parametrów procesu technologicznego, ale przede wszystkim wyboru najlepszej w danym procesie substancji czynnej i substancji pomocniczych oferowanych przez dostawców [11]. Działania takie pozwalają zminimalizować liczbę produkowanych w pracach formułacyjnych serii laboratoryjnych, dając tym samym firmom oszczędności finansowe (oszczędność API, oszczędność substancji pomocniczych, oszczędność czasu) [10].

Sposoby poprawy dostępności biologicznej substancji czynnej doustnych postaci leku

Dostępność biologiczna leku zależy często również od właściwości fizykochemicznych samej substancji czynnej, głównie jej rozpuszczalności w wodzie i zdolności przenikania przez bariery biologiczne. Z tego wzglę-



Ryc. 3. System klasyfikacji biofarmaceutycznej substancji leczniczych (BCS)

du opracowano tzw. system klasyfikacji biofarmaceutycznej BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*) [12,13,14].

Wspomniany system dzieli substancje lecznicze na cztery grupy pod względem łatwości uwalniania z postaci leku (rozpuszczalności) oraz wchłaniania:

- pierwszą klasę stanowią substancje charakteryzujące się dobrą rozpuszczalnością i dobrą przenikalnością przez błony biologiczne;
- drugą klasę – związki słabo rozpuszczalne, ale dobrze wchłaniające się;
- trzecią klasę – substancje dobrze rozpuszczalne, ale słabo przenikające;
- czwartą klasę – związki słabo rozpuszczalne i słabo wchłaniane.

W związku z tym, że ponad połowa substancji leczniczych występujących na rynku farmaceutycznym należy do klasy II i IV BCS [15] (ryc.3) i większość z nich z tego właśnie powodu charakteryzuje się słabą biodostępnością, od prawie 50 lat prowadzone są prace nad poprawą rozpuszczalności substancji leczniczej [16].

Celem poprawy rozpuszczalności API podejmuje się próby jej modyfikacji, takie jak: tworzenie soli oraz różnych odmian polimorficznych, kokryształów czy solwatów [17]; wykorzystuje się również metody tradycyjne, np. amorfizację [18], czy mikronizację substancji leczniczej [19]. Rozpuszczalność substancji leczniczej można także zwiększyć poprzez dodatek substancji hydrotropowej, np. benzoesanu sodu czy salicylanu sodu, jak ma to miejsce w przypadku kofeiny [20]. Również znana każdemu farmaceucie i często używana w recepturze aptecznej aminofilina to kompleksowe połączenie teofiliny i etylenodiaminy, w którym ta ostatnia odpowiada za zwiększenie rozpuszczalności tej pierwszej [21]. Innym sposobem poprawy biodostępności może być dodanie do substancji czynnej solubilizatora.

Podsumowanie

W powyższym artykule przedstawiono pojęcie biodostępności jako głównego czynnika wpływającego na skuteczność terapii.

Szczególną uwagę skupiono na czynnikach wpływających na biodostępność postaci leku i substancji czynnej oraz przedstawiono nowe sposoby zwiększania dostępności biologicznej API.

Dodatkowo w artykule przedstawiono sposoby przeprowadzania badań biodostępności oraz celowość prowadzenia takich badań.



Piśmiennictwo:

1. Aungst BJ. Optimizing oral bioavailability in drug discovery: an overview of design and testing strategies and formulation options. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;106:921-929
2. Wyska E. Farmakokinetyka: podstawy i znaczenie praktyczne. MedPharm Polska. Wrocław 2013.
3. Lippold BC, Müller-Goymann C, Schubert R. Technologia postaci leku z elementami biofarmacji. MedPharm Polska. Wrocław 2012.
4. Juda M, Malm A. Biodostępność witaminy D. *Aptekarz Polski* 2015;107:85-89.
5. Hermann TW. Farmakokinetyka: teoria i praktyka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2002.
6. Fong S, Bauer-Brandl A, Brandl M. Oral bioavailability enhancement through supersaturation: an update and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2017;14:403-426
7. Sznitowska M, Kalisz R. Biofarmacja. Edra Urban & Partner. Wrocław 2013.
8. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010;91:1461-1467.
9. Szeleszczuk Ł, Kuras M. Znaczenie wapnia w metabolizmie człowieka i czynniki wpływające na jego biodostępność w diecie. *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego* 2014;3:16-22.
10. Rzeska A. Preformulacja – współczesny trend, czy źródło informacji o substancji i formie leku? *Farmacja Przemysłowa* 2009;65(12):877-884.
11. Yousry C, Elkheshen SA, El-laithy HM, Essam, T, Fahmy RH. European Studying the influence of formulation and process variables on vancomycin-loaded polymeric nanoparticles as potential carrier for enhanced ophthalmic delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017;100:142-154.
12. Mehta M. *Biopharmaceutics Classification System (BCS): Development, Implementation, and Growth*. Wiley 2016.
13. Folkers G, van de Waterbeemd H, Lennernäs H, Artursson P, Mannhold R, Kubinyi H *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*. Weinheim: Wiley-VCH 2003.
14. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research* 1995; 12(3):413-420.
15. Ghadi R, Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release* 2017;248:71-95.
16. Helmy SA, El Bedaiwy HM. In vitro dissolution similarity as a surrogate for in vivo bioavailability and therapeutic equivalence. *Dissolution Technologies* 2016;23:32-39.
17. Good DJ, Rodríguez-Hornedo N. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. *CrystalGrowth and Design* 2009; 9:2252-2264.
18. Suzuki H, Moritani T, Morinaga T, Seto Y, Sato H, Onoue S. Amorphous solid dispersion of cyclosporine A prepared with fine droplet drying process: Physicochemical and pharmacokinetic characterization. *International Journal of Pharmaceutics* 2017;519:213-219.
19. Garner RC, Garner JV, Gregory S, Whattam M, Calam A, Leong D. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002;91(1):32-40.
20. Tavares C, Sakata RK. Caffeine in the treatment of pain. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2012;62(3):387-401.
21. Asheim P, Spigset O, Aasarød K, Walstad RA, Uggen PE, Zahlsten K, Aadahl P. Pharmacokinetics of intraperitoneally instilled aminophylline, terbutaline and tobramycin in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(2):243-248.

Oddano do publikacji: 10.03.2017 Copyright® Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
ewa.jurczak.93@gmail.com

PRENUMERATA

LEK W POLSCE® DRUG IN POLAND

ZADZWOŃ I ZAMÓW 801 55 45 42