

Značaj primene klasičnih farmakokinetičkih analiza za razvoj visoko varijabilnih lekova

Viktorija Dragojević-Simić, Milijana Miljković

Centar za kliničku farmakologiju Vojnomedicinske akademije, Beograd

XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije

Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”

Srpskog lekarskog društva

27-28 decembar 2025



- Visoko varijabilni lekovi (VVL) se karakterišu kao lekovi čija varijabilnost brzine i stepena resorpcije od jedne do druge doze kod iste osobe (% CV) iznosi više od 30%, bilo zbog karakteristika samog leka, bilo zbog njegove formulacije.
- VVL obično imaju izrazit presistemski metabolizam, nisku biološku raspoloživost i visoku lipofilnost.

Papadopoulos D, et al. Bioequivalence Studies of Highly Variable Drugs: An Old Problem Addressed by Artificial Neural Networks. Appl. Sci. 2024; 14(12): 5279.

Karalis V. Modeling and Simulation in Bioequivalence. Homogenous and Heterogenous Approaches. In Macheras P, Illiadis A. Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 227-55.

- Zbog toga to predstavlja problem i u regulatornom smislu, kada je potrebno dokazati biološku ekvivalentnost (BE) generičkih preparata VVL, ukoliko se uključi nedovoljan broj ispitanika u dvostruko ukrštenom dizajnu i statističkim limitom biološke ekvivalencije od 80 do 120% za parametre AUC i Cmax
- U kliničkom smislu ovi lekovi imaju potencijal da pokažu **nepredvidljiv terapijski odgovor** sa većim rizikom od pojave neželjenih reakcija na lekove, ali i postizanjem subterapijskih koncentracija u krvi pacijenta

Davit BM, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. AAPS J. 2008; 10(1): 148-56.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of bioequivalence. [Internet]. London: EMA; 2010 [cited 2025 November 15].

- Jedan od tipičnih predstavnika VVL je **antimikotik itrakonazol (ICZ)** čija brzina i stepen resorpcije pokazuju veliku varijabilnost od doze do doze, sa velikim volumenom distribucije, usled izrazite lipofilnosti, uz veoma složen metabolizam u jetri. Od 30 metabolita aktivnost je pokazana za hidroksi-itrakonazol
- Eliminacija ICZ je bifazična, sa $T_{1/2}$ nakon jedne doze leka između 20 i 24 sata, prilikom ponovljenog doziranja od 34 do 42 sata, smatra se da je **ekskrecioni mehanizam saturabilan**.

Dragojević-Simić V, et al. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2018; 14(9):979-988.
Endrenyi L, Tothfalusi L. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019;46:117–126

- Kada se za ispitivanje BE se koristi neprostorna analiza sa ograničenom prediktivnom vrednošću u kliničkoj primeni, ne mogu se na odgovarajući način kvantifikovati nelinearnosti u farmakokinetičkim procesima
- Stoga istraživanja treba upotpuniti prostornom (model-zavisnom) farmakokinetičkom analizom primenom jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog modela. Na taj način treba da se dobiju neophodna dodatna objašnjenja vezana za razumevanje složene farmakokinetike ICZ

Dragojević Simić V, Bioequivalence study of two formulations of itraconazole 100 mg capsules in healthy volunteers under fed conditions: a randomized, three-period, reference-replicated, crossover study. Expert Opinion on Drug Metab Toxicol. 2018; 14(9): 979-88.

Cilj ispitivanja

- Izračunati izabrane FK parametre ICZ korišćenjem jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog modela na osnovu izmerenih koncentracija leka u krvi zdravih osoba
- Primenom linearne regresione analize ispitati korelaciju između izabranih farmakokinetičkih parametara dobijenih primenom jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog modela kod zdravih osoba

Ispitanici i metodologija

- Itrakonazol - tvrde kapsule, 100mg, primenjene na pun želudac registrovane u Srbiji.
- 38 zdravih ispitanika oba pola, indeksa telesne mase između 19 i 30 kg/m², vitalni znaci ispitivani i uzorci krvi uzeti pre i nakon davanja leka na pun želudac, u odgovarajućim vremenskim intervalima (16 vremena) do 72 sata.
- Ukupno 113 setova plazmatskih koncentracija ICZ određivano validiranom metodom tečne hromatografije sa masenom spektrometrijom (LC-MS) korišćeno je za primenu jednodimenzionalnog modela, a 64 za primenu dvodimenzionalnog modela.

Ispitanici i metodologija

- FK parametri izračunavani korišćenjem izmerenih plazmatskih koncentracija ICZ model-nezavisnom analizom korišćenjem softvera Kinetica verzija 5.0 u prethodnim ispitivanjima
- $C_{\max}$, AUC_{72} , AUC_{∞} su bili korigovani, s obzirom na antropometrijske razlike između polova, njihove vrednosti su deljene odnosom date doze (100 mg) i težine izražene u kg, obeleženi kao $C_{\max \text{ corr}}$, $AUC_{72 \text{ corr}}$ i $AUC_{\infty \text{ corr}}$; $t_{1/2}$; dobijene vrednosti za V_d i Cl su bili korigovani za vrednost bioraspoloživosti (F) baziran na podacima iz literature ($F = 0.55$) i označeni kao V_d/F (oralni volumen distribucije) i Cl/F (oralni klirens), $t_{\max}$ i k_e .

Ispitanici i metodologija

- FK parametri koji su izračunavani korišćenjem izmerenih plazmatskih koncentracija ICZ primenom jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog modela:
- k_a , $t_{\max \text{ calc}}$, $C_{\max \text{ calc}}$, $C_{\max \text{ calc corr}}$, AUC , AUC_{corr} , MRT , V_d/F , V_1/F , V_z/F , k_e , k_{12} , k_{21} , α (*alpha*) и β (*beta*) eksponenti, A и B – koeficijenti u zbiru eksponencijala, Cl/F .

Ispitanici i metodologija

- FK parametri su koji su izračunavani korišćenjem izmerenih plazmatskih koncentracija ICZ primenom jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog modela za primenu linearne regresione analize:
- C_{max} i $C_{max\ corr}$ - vrednosti deljene odnosom date doze (100mg) i težine izražene u kg
- AUC i AUC_{corr} - vrednosti deljene odnosom date doze (100mg) i težine izražene u kg
- Analiza linearne regresije između navedenih FK parametara dobijenih analizom modela od jednog i dva prostora prikazana je kao dijagram *goodness-of-fit plots*, a povezanost ovih parametara izvedena Pirsonovom korelacijom

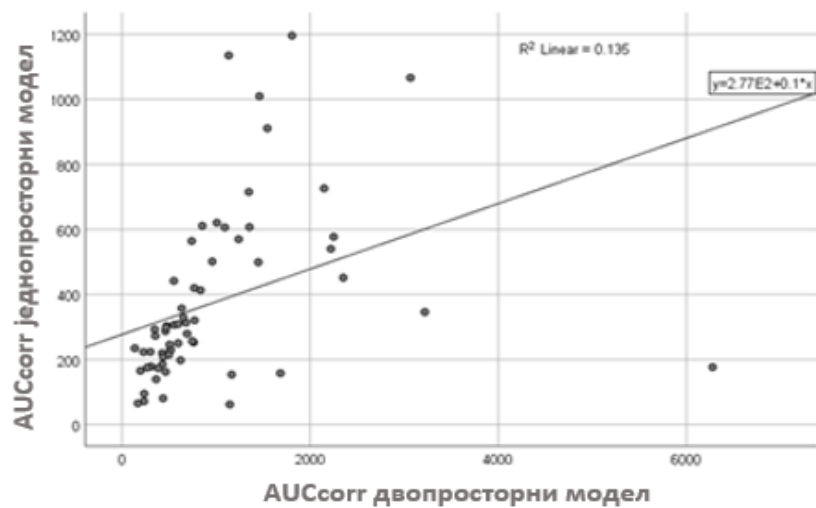
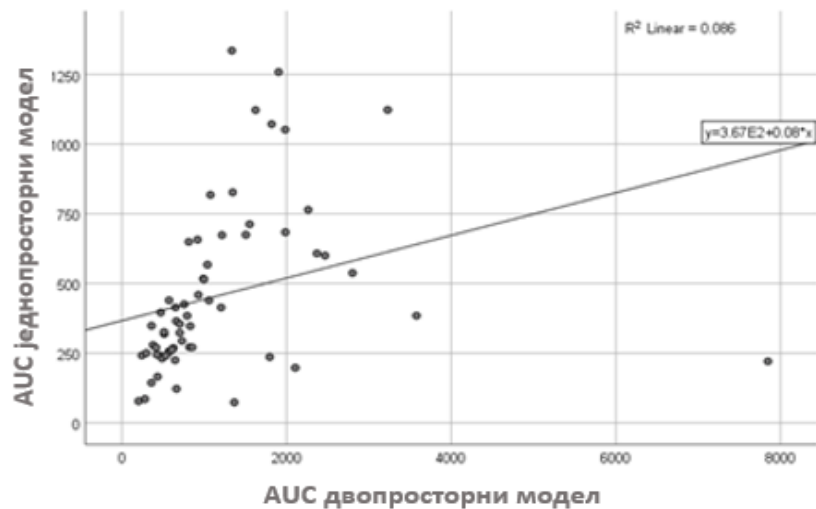
Rezultati

Farmakokinetiski parametri itrakonazola

FK parametri	Jednostrojni model (N = 113)	Dvostrojni model (N = 64)
C_{max} (ng/mL)	39.42 (11.01 – 198.63)	41.52 (13.25 – 200.65)
C_{max corr} (ng/mL/100 mg/t.t. u kg)	30.86 (9.9 – 188.70)	32.54 (8.53 – 190.61)
AUC (h)*(ng/mL)	348.37 (60.51 – 1702.67)	816.01 (202.01 – 7847.21)
AUC_{corr} ((h)*(ng/mL)/100mg/t.t. u kg)	280.71 (394.93 – 1214.56)	644.25 (137.79 – 6277.77)

*Vrednosti su prikazane kao medijana sa interkvartilnim rasponom (25-75. percentil)

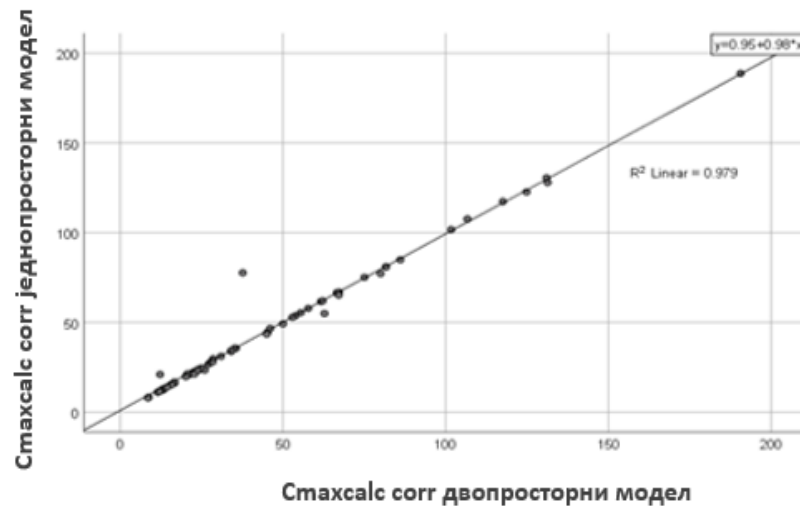
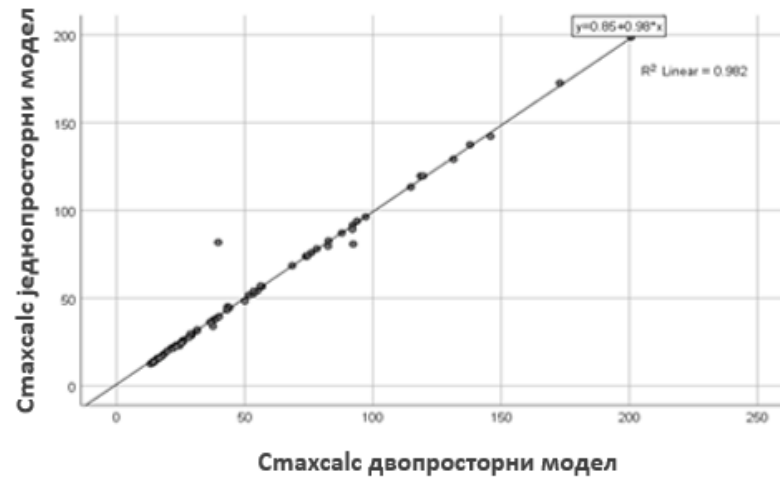
Goodness-of-fit grafički podaci za farmakokinetički model jednog prostora u odnosu na dvoprostorni model (AUC , AUC_{corr})



Korelacija parametara AUC и AUC_{corr} dobijena ovom analizom je bila statistički značajna, ali je povezanost između ispitivanih parametara bila slaba ($r=0.294$; $p=0.021$ и $r=0.368$; $p=0.03$).

Za oba parametra dobijen je nizak koeficijent determinacije ($R^2=0.086$ и $R^2=0.136$) što ukazuje na njihovu slabu linearnu povezanost i značajno odstupanje između ta dva modela.

Goodness-of-fit grafički podaci za farmakokinetički model jednog prostora u odnosu na dvoprostorni model (C_{maxcalc} и $C_{\text{maxcalc corr}}$)



Ova analiza je pokazala jaku pozitivnu statistički značajnu korelaciju između modela jednog prostora i modela dva prostora za parametre $C_{\max}$ и $C_{\max \text{ coor}}$ ($r=0.991$, $p<0.001$ и $r=0.990$; $p<0.001$), odnosno dobijene vrednosti ovih parametara za navedene modele su praktično ekvivalentni, uz mala odstupanja.

Zaključci

- Primena jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog modela itrakonazola nakon njegovog peroralnog davanja bila je adekvatna i bili su komplementarni za objašnjenje ponašanja ovog visoko varijabilnog leka u zdravih odraslih osoba
- Primenom dvodimenzionalnog modela dobijena su značajna dodatna objašnjenja u odnosu na jednodimenzionalni, a neki parametri, kao što je izloženost organizma leku, su adekvatnije procenjeni njegovom primenom.

Zaključci

- Varijabilnost koja je dokazana u farmakokinetici itrakonazola i u zdravih osoba ide u prilog preporuci za uvođenje terapijskog monitoringa ovog leka u svakodnevnom kliničkom radu
- Neophodnost se posebno nameće zbog individualizacije njegove primene kod pacijenata sa težom kliničkom slikom gljivičnih infekcija, a posebno kada se daje sa drugim lekovima zbog čega potencijalno raste broj klinički značajnih interakcija