

BIODISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR

THE BIODISPONIBILITY OF DRUGS

Prof. univ. Dr. Maria Crivineanu

Facultatea de Medicină Veterinară București

Cuvinte cheie: medicamente a.u.v., biodisponibilitate

Key words: veterinary drugs, biodisponibility

Rezumat

Lucrarea prezintă noțiunile esențiale ale biodisponibilității medicamentelor.

Abstract

Paper presents essential notions of drugs biodisponibility

J.G. Wagner, fondatorul biofarmaciei, a definit biodisponibilitatea ca fiind un parametru farmaceutic specific fiecărui medicament, parametru ce poate fi exprimat prin două variabile:

- cantitatea de substanță activă eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică;

- viteza cu care substanța activă este eliberată și absorbită.

- Definiția O.M.S. (Organizația Mondială a Sănătății): biodisponibilitatea este cantitatea de substanță activă absorbabilă (potențial).

- Definiția F.D.A. (Food and Drug Administration): biodisponibilitatea este cantitatea de substanță activă eliberată, care ajunge la locul de acțiune, manifestându-și efectul terapeutic.

- Definiția A.P.A. (American Pharmaceutical Association): biodisponibilitatea este cantitatea de substanță activă absorbită și nemodificată.

În sinteză, biodisponibilitatea (disponibilitatea biologică) exprimă cantitatea de substanță activă, precum și viteza cu care aceasta este cedată de medicament, care este absorbită în organism, ajunge la locul de acțiune și își manifestă efectul biologic.

Bioechivalența medicamentelor

Multe decenii, prescrierea medicamentelor și eliberarea lor s-au făcut conform postulatului echivalenței.

Acesta prevedea că doza indicată pe eticheta medicamentului este și doza absorbită de organism.

Observațiile făcute de-a lungul ultimilor 30 de ani, observații care s-au dovedit a fi semnificative statistic, au semnalat apariția unor insuccese terapeutice din cauza subdozărilor sau unor accidente datorate supradozărilor, ca urmare a utilizării unui

medicament, în aceeași posologie (doze și ritm de administrare), diferind fie indivizii la care s-a administrat, fie formularea preparatului sau tehnologia de preparare, fie numai șarjele. Aceste observații au infirmat postulatul echivalenței.

A fost introdus postulatul bioechivalenței, care stabilește că doza indicată pe etichetă nu este egală cu doza absorbită, postulat care este fondat pe un nou parametru farmaceutic al formei farmaceutice, și anume biodisponibilitatea.

Conform postulatului bioechivalenței, pot fi considerate bioechivalente numai preparatele cu aceeași biodisponibilitate.

Echivalența poate fi: chimică, farmaceutică, farmacologică, terapeutică, biologică (bioechivalență).

Echivalența chimică este echivalența între medicamente care conțin aceeași substanță activă, în aceeași doză, dar în forme farmaceutice diferite.

Echivalența farmaceutică este echivalența între medicamente cu aceeași substanță activă, aceeași doză, același tip de formă farmaceutică, dar cu substanțe auxiliare diferite sau/și tehnologie diferite.

Echivalența farmacologică este echivalența între medicamente cu același efect farmacologic, chiar dacă substanța activă diferă, cu condiția ca ambele structuri să se metabolizeze în organism în aceeași structură chimică activă (ex: promedicamentele sau prodrogurile).

Echivalența terapeutică este echivalența între medicamente cu aceeași eficacitate terapeutică la același individ, în același dozaj, indiferent dacă medicamentul prezintă numai echivalență chimică farmaceutică sau farmacologică.

Echivalența biologică (bioechivalența) este echivalență chimică și farmaceutică

plus biodisponibilitate identică între cele două preparate. Sunt considerate bioechivalente două preparate farmaceutice cu substanțe active echivalente chimic, care, administrate la același individ, în aceeași posologie, realizează concentrații plasmatice și tisulare echivalente în timp. Practic, două produse farmaceutice cu substanță medicamentoasă identică sunt considerate bioechivalente (deci înlocuibile la pacient, fără risc), dacă biodisponibilitatea lor este diferită într-un procent nesemnificativ (<5%).

Consecințele farmacoterapeutice ale modificării biodisponibilității în cursul unui tratament sau a unei bioechivalențe a preparatelor farmaceutice administrate constau în modificarea efectului în privința parametrilor acestuia (latența, durata și intensitatea efectului). În același timp, pot fi și consecințe toxicologice: reacții adverse, intoxicații.

Atunci când se administrează o singură doză, dacă scade viteza de absorbție sunt afectate mai ales efectele medicamentelor simptomatice (ex. analgezice, spasmolitice, hipnotice), medicamente cu debut rapid.

Dacă administrarea se face în doze repetate și prin modificarea biodisponibilității scade cantitate absorbită și deci scade concentrația sanguină, la starea de echilibru, este afectat efectul terapeutic al medicamentelor administrate cronic (ex: antihipertensive, antidiabetice). Prin scăderea vitezei de absorbție, este posibil să apară și efecte adverse locale, medicamentele rămânând mai mult timp la locul de administrare (ex: antibioticele cu spectru larg de acțiune - tetraciclina).

Exemple de medicamente la care se înregistrează diferențe semnificative în biodisponibilitate între diferite produse farmaceutice, sunt: digoxină, acid acetil-salicilic, tetraciclina, cloramfenicol.

Din punct de vedere clinic, variațiile de biodisponibilitate pot fi semnificative pentru substanțe medicamentoase care au indice terapeutic de siguranță mic sau/și se absorb limitat (ex: digoxina, fenitoina).

Consecințe grave ale bioechivalenței produselor farmaceutice în timpul unui tratament și chiar epidemii de intoxicații au fost semnalate în Australia și Suedia la produse cu fenitoină, la care biodisponibilitatea variază și cu forma de cristalizare a substanței (Aurelia Nicoleta Cristea, 2004). Medicul veterinar farmacist

poate să înlocuiască un medicament cu altul, cu condiția ca medicamentele să aibă aceeași substanță activă și să fie bioechivalente. Nu se recomandă substituția în anumite cazuri: substanțe active cu indici terapeutici mici, medicamentele se adresează unei maladii cu mortalitate mare (ex. cardiotonice, antidiabetice), substanțe cu particularități deosebite de farmacocinetică, medicamente retard.

Determinarea biodisponibilității se bazează pe criteriile farmacocinetic și farmacoterapeutic. Criteriul farmacocinetic se bazează pe evaluarea concentrațiilor substanțelor active în lichidele biologice ale organismului (sânge, urină, salivă, bilă, lichid cefalorahidian), la diferite intervale de timp de la administrare.

Criteriul farmacoterapeutic constă în determinarea efectului farmacodinamic la diferiți timpi de la administrare.

Se trasează grafic:

- curba variației concentrației sanguine în funcție de timp;
- curba variației efectelor în funcție de timp.

Dacă se fac ambele determinări, se înscrie pe grafic curba efectelor în funcție de concentrația sanguină.

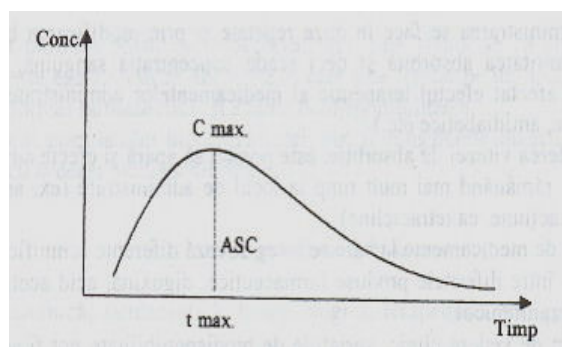


Fig. 1 – Curba variației concentrațiilor plasmatice

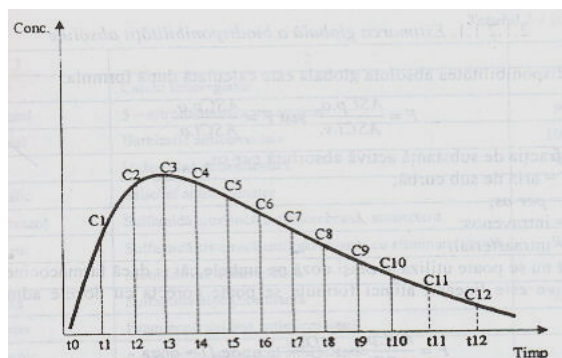


Fig. 2 – Determinarea ariei de sub curbă

în timp, după administrare extravasculară (grafic (ASC) numeric);

determinarea concentrației maxime (C_{max}) și a timpului concentrației maxime (t_{max})

Pe aceste curbe se pot determina următorii parametri:

- aria suprafeței de sub curbă (ASC), concentrația maximă (C_{max}) și timpul de înjumătățire;
- timpul de debut al efectului (latența), efectul maxim, timpul efectului maxim, durata efectului;
- concentrația minimală eficace, concentrația maximală eficace, concentrația medie eficace.

Din punct de vedere al metodologiei de determinare, există trei tipuri de biodisponibilitate:

- absolută;
- relativă;
- relativă optimală.

Biodisponibilitatea absolută corespunde cantității de substanță activă care ajunge la locul de acțiune, în biofază.

Întrucât determinările în biofază sunt dificil de efectuat, biodisponibilitatea absolută se determină în plasmă, la nivelul circulației generale, arterială sau venoasă.

În consecință, biodisponibilitatea absolută corespunde fracțiunii de substanță activă, din forma farmaceutică de soluție apoasă, care după administrare ajunge în circulația sanguină generală.

Calea intraarterială este calea de referință absolută, cu biodisponibilitate maximă, întrucât direct în sângele circulației generale arteriale, etapa absorbției și primul pasaj sunt depășite. Întrucât calea intraarterială este o cale de administrare foarte rar utilizată în clinică, în mod obișnuit calea intravenoasă este luată drept referință.

Biodisponibilitatea absolută se determină când se cercetează biodisponibilitatea unei substanțe active noi. Se compară biodisponibilitatea acestei substanțe, administrate în soluție apoasă pe diferite căi, cu biodisponibilitatea pe cale intravenoasă sau intraarterială (considerate căi de referință). Testările se efectuează pe același individ.

Biodisponibilitatea absolută globală este calculată după formula:

$$F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.}}$$

unde : F = fracția de substanță activă absorbită per os
ASC = aria de sub curbă
p.o = per os
i.v. = intravenos

Acest raport trebuie să fie cât mai aproape de 1. Se admit variații între 0,75 și 1, astfel existând:

- medicamentele cu biodisponibilitate absolută foarte mare (90-100%) per os: diazepam, fenobarbital, fenitoină, sulfametoxazol, trimetoprim, warfarină, digitoxină;
- medicamente cu o biodisponibilitate absolută redusă (25-50%) administrate per os: nifedipin, propranolol, verapamil, neostigmină, oxacilină, morfină.

Măsurile luate când biodisponibilitatea absolută este sub 75% sunt:

- evitarea căii respective și alegerea altor căi de administrare;
- administrarea pe acea cale, dar cu o doză ridicată, suficientă pentru atingerea concentrației sanguine eficiente terapeutic.

Atunci când biodisponibilitatea este sub 75%, se consideră deficitară pentru acea cale și se presupune că există fie o absorbție incompletă pe calea respectivă, fie o metabolizare a substanțelor active înainte de a ajunge în circulația generală.

Biodisponibilitatea relativă se exprimă prin:

- cantitatea de substanță activă dintr-un medicament, care după administrare ajunge în circulația generală;
- viteza cu care se realizează acest proces.

Biodisponibilitatea relativă se determină când cu substanța respectivă nu se poate prepara o soluție apoasă injectabilă pentru calea intravenoasă și, în consecință, nu se poate determina biodisponibilitatea absolută a substanței active.

Biodisponibilitatea relativă evaluează comparativ două căi de administrare diferite, două forme farmaceutice diferite sau formulări diferite, precum și un medicament nou comparativ cu medicamentul „leader” (primul introdus în terapie sau cel mai eficace cunoscut). Se exprimă procentual:

$$B_{rel} = \frac{ASC_T}{ASC_R} \times 100$$

unde: ASC_T = ASC a preparatului testat;
 ASC_R = ASC a preparatului de referință.

Valoarea ASC exprimă întreaga cantitate de substanță absorbită, dar este independentă de viteza absorbției, pe care nu o reflectă. Din această cauză, pentru evaluarea biodisponibilității relative, nu este suficient să se compare ASC, pentru că

este foarte posibil ca valorile celor două ASC să fie egale, dar nesuperpozabile, deoarece desfășurarea lor în timp nu este aceeași.

În consecință, biodisponibilitatea relativă se exprimă nu numai prin ASC, ci și prin viteza de absorbție, respectiv prin concentrația maximă, timpul pentru obținerea concentrației maxime sau timpul de debut al efectului, durata efectului, intensitatea efectului, concentrația minimă eficientă și concentrația maximă eficientă.

Biodisponibilitatea relativă – optimală evaluează comparativ biodisponibilitatea a două forme farmaceutice, din care una este forma de referință cu biodisponibilitatea maximă.

Așadar, este necesară determinarea biodisponibilității pentru fiecare formă farmaceutică și cunoașterea formei farmaceutice cu biodisponibilitatea optimă.

Teoretic se consideră că forma farmaceutică cu biodisponibilitatea maximă este soluția și, ca urmare, forma de referință utilizată este în general soluția apoasă.

Tabelul 1

Biodisponibilitatea relativă optimală a formelor farmaceutice, per os (în ordine descrescătoare)

Forme farmaceutice lichide	Forme farmaceutice solide
Soluție apoasă	Pulbere
Emulsie U/A	Granule
Soluție uleioasă	Comprimate, gelule, capsule moi
Emulsie A/U	Forme cu eliberare rapidă
Suspensie apoasă	Forme cu eliberare prelungită
Suspensie uleioasă	Forme cu eliberare controlată

Motivațiile pentru studiile de biodisponibilitate pot fi numeroase:

- formularea unei substanțe active noi;
- modificarea dozei de substanță activă, în produsul farmaceutic;
- schimbarea căii de administrare;
- o nouă formă farmaceutică;
- modificarea posologiei;
- modificarea formulării medicamentului;
- studiul variabilității șarjelor de fabricație;
- studiul influenței factorilor fiziologici;
- studiul influenței factorilor patologici;
- studiul influenței ritmurilor circadiene;
- studiul interacțiunilor dintre două sau mai multe substanțe active;
- evaluarea bioechivalenței a două forme farmaceutice de același tip sau diferite;
- studiu farmacocinetic;

- studiu farmacogenetic.

Fiecare dintre aceste motivații conduce la realizarea unui protocol de studiu special adaptat scopului.

Stabilirea protocolului de determinare a biodisponibilității se face în funcție de scopul urmărit și ținând seama de regulile generale. Scopul se referă la tipul de biodisponibilitate ce urmează a fi determinat. Regulile generale privesc metodele de dozare a substanțelor active, alegerea subiecților, condițiile experimentale. Astfel:

- metodele de dozare trebuie să fie foarte sensibile și specifice pentru substanța respectivă;
- subiecții să fie perfect sănătoși și cât mai apropiați ca rasă, sex, vârstă, greutate;
- posologia poate fi în doză unică sau în doze repetate;
- pentru referință, în funcție de scop se alege: cale intravenoasă, soluție apoasă sau medicamentul „leader”;
- frecvența și durata prelevării probelor și dozărilor se stabilesc în funcție de timpul de înjumătățire a substanțelor active în sânge;
- studiul se face încrucișat și randomizat.

În studiul încrucișat, fiecare individ primește toate preparatele cercetate, succesiv, cu pauze între preparate.

Stabilirea timpului la care se face încrucișarea și ordinea în care se primesc preparatele se face pe bază de tabele speciale (de randomizare), diferite, în funcție de numărul preparatelor farmaceutice și timpul de înjumătățire.

BIBLIOGRAFIE

1. **Corciovici Constantinescu, Iosefina (2004)** – Farmacologie pentru studenții Facultății de Stomatologie. Ed. Infomedica, București.
2. **Cristea, Aurelia Nicoleta (2005)** – Tratat de Farmacologie. Ed. Medicală, București.
3. **Cristina R.T. (2006)** – Introducere în Farmacologia și Terapia Veterinară. Ed. Solness, Timișoara.
4. **Crivineanu, Maria (2008)** – Farmacologie veterinară. Ed. Printech, București.
5. **Mogoș Gh., Sitcoi N. (1990)** – Toxicologie clinică. Ed. Medicală, București.
6. **Valeriu R. (2001)** – Dicționar medical. Ed. Medicală, București.
7. **Veturia Nueleanu, Ileana (2002)** – Farmacologie veterinară. Ed. Academicpress, Cluj-Napoca, 2002.
8. **xxx – Farmacopeea Română (1998)**. Ed. a X-a. Ed. Medicală, București,.