Biodisponibilitatea și bioechivalența

Biodisponibilitatea

Biodisponibilitatea este definită drept: partea (procentul) dintr-o doză administrată de medicament care ajunge neschimbată în sistemul circulator (circulația sistemică).

În toate situațiile de utilizare a unui medicament, este necesar ca substanța activă a medicamentului, cunoscută sub numele de „compus farmaceutic activ” (CFA), să poată ajunge în organism. Pentru a avea un efect terapeutic, însă, nu este suficient ca substanța activă să pătrundă în corp. Substanța activă trebuie să fie disponibilă în doza corectă, în zona corpului în care trebuie să acționeze. Această zonă a corpului poartă numele de „zonă-țintă”. De asemenea, substanța activă trebuie să ajungă în zona-țintă într-un anumit interval de timp și să rămână acolo pentru o anumită perioadă.

În cazul injecției intravenoase (IV), respectiv atunci când injecția este administrată direct în sistemul circulator, biodisponibilitatea este considerată ca având valoarea de 100% (a se vedea figura de mai jos).

După injecție, substanța activă ajunge în zona-țintă după parcurgerea unui traseu complex prin sistemul circulator. Pentru evaluarea biodisponibilității, sunt colectate probe de sânge și se determină concentrația de substanță activă din sânge (circulația sistemică). Astfel, biodisponibilitatea va fi de 100% imediat după injecție, deoarece substanța activă este administrată direct în sânge. Această situație este reprezentată pe axa Y în figura de mai sus (biodisponibilitate intravenoasă). Astfel, dacă 75 miligrame (mg) de substanță

activă sunt injectate în sistemul circulator, biodisponibilitatea de 100% corespunde cantității de 75 mg de substanță activă.

Atunci când substanța activă circulă în sânge, o parte din aceasta va fi metabolizată sau eliminată prin excreție; în consecință, concentrația de substanță activă din corp va scădea în timp (a se vedea figura de mai sus). Profilul de biodisponibilitate este evaluat și comparat cu cel al altor medicamente prin observarea ariei de sub curbă (ASC), care reprezintă expunerea totală a corpului la substanța activă. Momentul în care cea mai mare concentrație de substanță activă este găsită în sânge este numit $T_{max,}$ iar concentrația maximă de substanță activă găsită în sânge este numită C_{max}.

Dacă aceeași substanță activă indicată în figura de mai sus este administrată pe o altă cale, de exemplu sub formă de comprimat oral (înghițit), biodisponibilitatea va fi mai mică de 100% (a se vedea figura de mai jos, Biodisponibilitatea orală).

Biodisponibilitatea orală

Procentul din substanța activă după înghițirea unui comprimat, studiat pe o perioadă de 15 ore. ASC este hașurată. T_{max} reprezintă momentul în care cea mai mare concentrație de medicament este găsită în sânge, iar C_{max} reprezintă concentrația maximă de medicament găsită în sânge.

Biodisponibilitatea mai scăzută a căii de administrare orală în comparație cu injectarea intravenoasă este explicată în figura de mai jos (Comparație între biodisponibilitatea orală și cea intravenoasă):

După înghițirea unui comprimat sau a unei capsule, aceasta ajunge în stomac într-unul sau două minute.[1] În stomac,

comprimatul sau capsula se dizolvă, iar o parte din substanța activă este absorbită în sistemul circulator. Componentele sunt transmise în intestinul mic odată ce absorbția este finalizată. Absorbția din sistemul gastrointestinal poate prezenta variații semnificative. Biodisponibilitatea scăzută poate fi rezultatul absorbției reduse sau a lipsei absorbției din stomac și intestine; prin urmare, această etapă este una importantă, care poate influența disponibilitatea.

Odată ce substanța activă este absorbită, aceasta ajunge mai întâi la vena portă hepatică și este transmisă către ficat. Aceasta este prima metabolizare a substanței active în ficat, cunoscută sub numele de „metabolizare la prima trecere”. La această primă trecere, unele substanțe active sunt metabolizate în măsură mai mare decât altele. Partea non-metabolizată a substanței active, care va fi în mod normal mai mică de 100%, va ajunge în circulația sistemică prin vena hepatică. Cantitatea de substanță activă care ajunge în circulația sistemică poartă numele de „biodisponibilitate absolută”.

Biodisponibilitatea absolută compară biodisponibilitatea CFA în circulația sistemică în urma administrării pe altă cale decât cea intravenoasă cu biodisponibilitatea aceluiași medicament administrat intravenos. Aceasta reprezintă cantitatea de CFA absorbit prin administrare pe altă cale decât cea intravenoasă, exprimată ca procent din cantitatea absorbită din același medicament, administrat intravenos.

Cu alte cuvinte, standardul utilizat pentru biodisponibilitatea absolută este administrarea intravenoasă.

Biodisponibilitatea relativă măsoară biodisponibilitatea unei formule (A) a unui anumit medicament, în comparație cu cea a unei alte formule (B) a aceluiași medicament – de obicei, un standard stabilit diferit de administrarea IV, respectiv administrat pe o altă cale decât cea intravenoasă.

Biodisponibilitatea este afectată și de alți factori specifici fiecărei persoane în parte. Consultați fișa de date atașată pentru câteva exemple de biodisponibilitate.

Bioechivalența

Bioechivalența este relația între două preparate din același medicament, cu aceeași formă de prezentare, în același dozaj, care au biodisponibilitate similară.

Biodisponibilitatea relativă este utilizată nu doar pentru compararea diferitelor formule, ci și atunci când este necesară o comparație între două comprimate (sau orice alte medicamente cu aceeași formulă), având aceeași substanță activă, produse de companii farmaceutice diferite. Comprimatul de la compania A este un medicament generic, spre deosebire de comprimatul de referință de la compania B (medicamentul comercializat sub un nume de marcă). Pentru a se determina dacă există bioechivalență între comprimatul A și comprimatul B, sunt comparate ratele de biodisponibilitate ale celor două.[2]

Resurse suplimentare

- Food and Drug Administation (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.

Referințe

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].

Atașamente

A2-1.16-V1.2