

Ion MIRCIOIU
Simona Marilena RIZEA-SAVU

BIOFARMACIE ȘI FARMACOCINETICĂ.
EVALUĂRI COMPARATIVE

EDITURA UNIVERSITĂȚII „TITU MAIORESCU” • EDITURA HAMANGIU
BUCUREȘTI • 2026

2.

Fazele evoluției medicamentului în organism

Biofarmacia poate fi privită ca o disciplină de interfață care descrie, în termeni cantitativi și calitativi, modul în care proprietățile fizico-chimice ale substanței active și ale formei farmaceutice, structura și compoziția excipienților, tehnologia de fabricație și condițiile fiziologice de la locul de administrare condiționează eliberarea, dizolvarea și disponibilitatea medicamentului pentru absorbție, iar în această perspectivă parametrii cu care operează biofarmacia sunt, în esență, parametri care descriu viteza și gradul proceselor premergătoare apariției concentrațiilor sistemice, cum sunt viteza de dezagregare, viteza de dizolvare, fracția dizolvată în timp $[f(t)]$, fracția eliberată dintr-un sistem cu cedare modificată, profilul de dizolvare în medii de compoziție diferită, timpul de latență al dizolvării sau al eliberării, existența unor faze de „burst” sau de platou, precum și parametri derivați care leagă aceste fenomene *in vitro* de dinamica absorbției, cum sunt fracția absorbită estimată prin deconvoluție sau corelațiile *in vitro-in vivo*.

Toți acești parametri biofarmaceutici sunt definiți și interpretați pe fundalul unor concepte fiziologice clare - pH-ul, compoziția și volumul fluidelor de la locul de administrare, timpul de golire gastrică și tranzitul intestinal pentru calea orală, grosimea și integritatea barierei cutanate pentru calea transdermică, fluxul sanguin local și permeabilitatea membranelor biologice - iar rolul lor este să ofere o punte între descrierea sistemului farmaceutic (formă de dozare, structură, proprietăți fizico-chimice) și descrierea ulterioară, farmacocinetică, a expunerii sistemice.

În acest cadru, este utilă delimitarea riguroasă dintre noțiunea de „disponibilitate farmaceutică” și conceptul de „biodisponibilitate”. *Disponibilitatea farmaceutică* se referă la fracția de substanță activă care este eliberată din forma farmaceutică și dizolvată în fluidul de la locul de administrare, într-o formă aptă pentru absorbție, fiind deci un concept ancorat preponderent în faza biofarmaceutică, la interfața dintre medicament și organism; ea este determinată de proprietățile formei solide

(polimorfism, dimensiunea particulelor, gradul de compactare), de natura și proporția excipienților (dezagreganți, surfactanți, polimeri matriciali) și de caracteristicile mediului (pH, prezența sărurilor biliare, forța ionică).

Biodisponibilitatea, în schimb, descrie gradul și viteza cu care substanța activă ajunge în circulația sistemică sau la locul de acțiune, după administrarea unei forme farmaceutice definite, fiind prin urmare un concept farmacocinetic, cuantificat prin parametri precum AUC, C_{max} și T_{max}; biodisponibilitatea include atât componenta de disponibilitate farmaceutică (cât de mult și cât de repede devine medicamentul absorbabil), cât și componentele ulterioare legate de permeabilitate, metabolism de prim pasaj și clearance sistemic.

Astfel, din punct de vedere conceptual, disponibilitatea farmaceutică poate fi privită ca o condiție necesară, dar nu suficientă pentru o biodisponibilitate adecvată, iar biofarmacia, împreună cu modelele farmacocinetice, este responsabilă pentru înțelegerea și optimizarea acestei tranziții de la eliberare și dizolvare la expunerea sistemică măsurată.

Dacă se urmărește evoluția unui medicament în organism, de la momentul administrării până la apariția efectului terapeutic, se pot distinge trei faze majore - *faza biofarmaceutică*, *faza farmacocinetică* și *faza farmacodinamică* - care, deși se suprapun în timp, pot fi analizate distinct pentru claritate.

Faza biofarmaceutică are loc la locul de administrare și este dominată de procesele fizico-chimice și tehnologice prin care medicamentul sub forma sa de dozare este transformat într-o formă moleculară sau coloidală capabilă să traverseze barierele biologice: pentru formele orale solide, aceasta include dezagregarea comprimatului sau capsulei, dezintegrarea aglomeratelor în particule mai fine, umectarea suprafețelor, dizolvarea substanței active în fluidul gastrointestinal, difuzia în stratul de difuzie și apoi în volumul lichidului; pentru formele injectabile cu eliberare prelungită, faza biofarmaceutică include procese de difuzie prin matrice polimerică, eroziune controlată sau dezagregarea unor depouri; pentru transdermice, implică eliberarea din matricea plasturelui și penetrarea în stratum corneum.

În acest stadiu, conceptele fiziologice relevante sunt parametrii mediului local (pH, volum, compoziție, temperatură, flux de fluid), în timp ce mecanismele biofarmaceutice sunt cele de dizolvare, difuzie, dezagregare, eroziune și umectare, descrise prin legi fizico-chimice (cum ar fi legea lui Noyes-Whitney pentru dizolvare sau legea lui Fick pentru difuzie) și modulate de proprietățile formulării.

Parametrii cu care operează biofarmacia în această fază sunt, așadar, rata de dizolvare, fracția dizolvată în timp, timpul până la eliberarea unei anumite proporții de substanță, profilul de eliberare în condiții standardizate de laborator, precum și indicatori derivați precum factori de similitudine ai curbelor de dizolvare sau fracția eliberată dintr-un sistem cu cedare controlată.

Faza farmacocinetică se desfășoară în întreg organismul și corespunde etapelor clasice ADME (absorbție, distribuție, metabolism, excreție), fiind zona de interes principal al farmacocineticii cantitative. Din punct de vedere fiziologic, aceasta presupune traversarea membranelor biologice (epiteliu intestinal, endoteliu capilar, membrana glomerulară etc.), distribuția prin compartimentele lichidiene și tisulare, legarea de proteine plasmatică și tisulare, trecerea prin organe specializate în metabolizare (în special ficatul, dar și intestinul, rinichii și alte țesuturi) și eliminarea prin rinichi, bilă sau alte căi; aceste procese sunt influențate de fluxurile sanguine regionale, de expresia transportorilor și enzimelor, de particularitățile anatomofiziologice ale pacientului (vârstă, masă corporală, comorbidități) și de interacțiunile medicamentoase.

Mecanismele biofarmaceutice au, în această fază, o influență indirectă, în sensul că modul în care medicamentul a fost eliberat și absorbit condiționează forma și amplitudinea curbei concentrație-timp, însă descrierea proceselor devine predominant farmacocinetică, bazată pe modele compartimentale (uni- sau multi-compartimentale), pe modele cu legare la țintă pentru anumite produse, sau pe modele fiziologic-bazate (PBPK), în care organismul este reprezentat ca o rețea de compartimente anatomice interconectate.

Parametrii farmacocinetici - AUC, C_{max}, T_{max}, clearance, volumul aparent de distribuție, timpul de înjumătățire, parametri derivați precum

MRT - constituie limbajul cantitativ al acestei faze și sunt utilizați atât pentru a caracteriza expunerea unui medicament inovator, cât și pentru a compara formulări sau produse diferite (inclusiv în contextul bioechivalenței).

Faza farmacodinamică are loc la nivelul de acțiune al medicamentului și se referă la interacțiunea dintre moleculele de medicament și structurile biologice țintă - receptori, canale ionice, enzime, transportori - precum și la cascadele de semnalizare și modificările funcționale care decurg din această interacțiune. Fiziologic, aceasta implică înțelegerea expresiei și distribuției țintelor în diferite țesuturi, a rezervelor funcționale, a mecanismelor de feedback și de adaptare; farmacodinamic, ea se traduce în modele concentrație-efect (de la relații simple de tip Emax sau sigmoide, la modele complexe cu întârziere de răspuns sau histereză), în parametri precum CE50, Emax, indicatori de potență și eficacitate.

Deși biofarmacia are un rol mai puțin direct în această fază, modul în care a fost controlată faza biofarmaceutică și farmacocinetică determină dacă la nivelul țintei se atinge sau nu un profil de expunere compatibil cu obținerea unui răspuns terapeutic stabil și cu evitarea reacțiilor adverse, iar legătura dintre expunere și răspuns - fie prin parametri PK/PD, fie prin markeri farmacodinamici - este adesea critică atât pentru medicamentul inovator, cât și pentru evaluarea comparativă a genericilor și biosimilarelor.

Privite integrat, aceste trei faze - *biofarmaceutică, farmacocinetică, farmacodinamică* - descriu un continuum de la medicament ca sistem formulativ, trecând prin medicament ca entitate circulantă în organism, până la medicament ca factor de modificare a funcțiilor fiziologice, iar biofarmacia, prin parametrii săi specifici, ocupă poziția de legătură între proiectarea formei de dozare și modelele farmacocinetice și farmacodinamice utilizate ulterior.

În dezvoltarea medicamentului inovator, o bună înțelegere a fazei biofarmaceutice și a modului în care aceasta modelează faza farmacocinetică permite definirea unor specificații robuste de calitate și a unor metode de control (în special teste de dizolvare) care să garanteze reproducerea profilului de expunere în practica clinică, în timp ce, în cazul

medicamentelor generice, aceeași logică este folosită pentru a demonstra că, pornind de la o formulare diferită sau apropiată de referință, se obține un comportament biofarmaceutic și farmacocinetic echivalent, astfel încât faza farmacodinamică - răspunsul terapeutic - să fie, în mod rezonabil, aceeași.

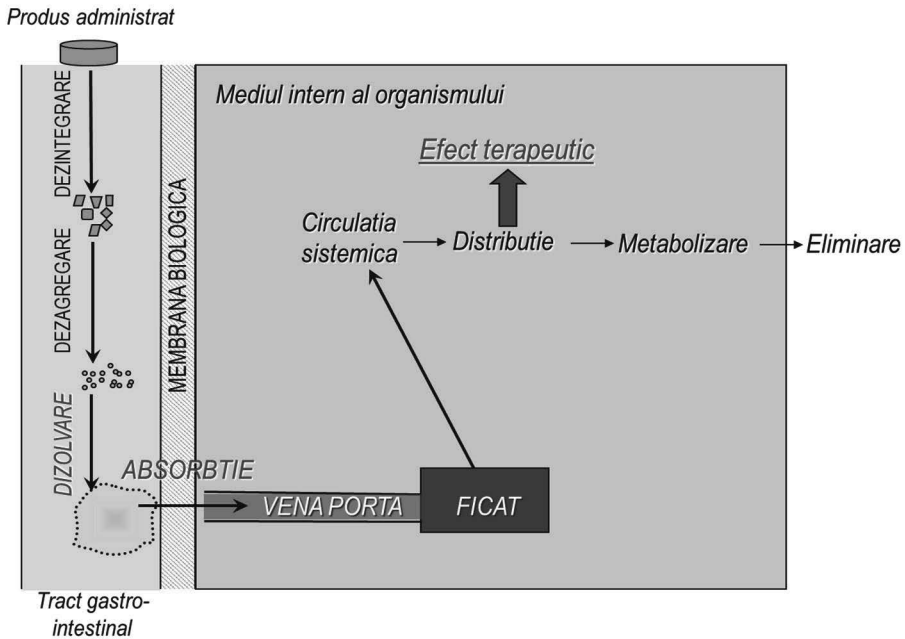


Fig. 1. Fazele evoluției medicamentului la administrarea orală

Absorbția substanței medicamentoase reprezintă trecerea acesteia de la locul de administrare către circulația sistemică și, în sens biofarmaceutic, ea trebuie înțeleasă ca un proces de traversare succesivă a unor bariere biologice a căror structură, compoziție și funcție determină atât viteza, cât și gradul în care substanța activă ajunge în sânge, deoarece, indiferent de calea aleasă, medicamentul trebuie să depășească un ansamblu de constrângeri impuse de membranele biologice și de mediul fiziologic local, astfel încât eficiența absorbției depinde în mod esențial de tipul de membrană, de proprietățile fizico-chimice ale moleculei și de condițiile de la locul de contact.

Din punct de vedere al tipologiei membranelor relevante pentru absorbție, se pot distinge membrane lipidice fără pori, care sunt în mod particular permeabile pentru substanțe lipofile aflate în formă neionizată și care, prin natura lor, favorizează traversarea moleculelor capabile să se dizolve în faza lipidică, membrane lipidice cu pori, care permit trecerea eficientă a substanțelor lipofile neionizate, dar limitează absorbția substanțelor hidrofile cu greutate moleculară relativ mare, iar în anumite teritorii există membrane lipidice cu pori mari, cum sunt cele de la nivel alveolar, unde permeabilitatea este superioară și pentru molecule hidrofile, inclusiv pentru cele cu masă moleculară mai mare, ceea ce explică rapiditatea și, adesea, eficiența absorbției prin calea pulmonară.

În același timp, absorbția este profund influențată de pH-ul mediului la locul de administrare, pentru că pH-ul modifică raportul dintre formele ionizate și neionizate ale unei substanțe, iar forma neionizată este, în general, mai aptă să traverseze barierele lipidice, motiv pentru care variațiile fiziologice ale pH-ului de-a lungul diferitelor segmente pot determina diferențe notabile de absorbție; astfel, conținutul gastric are un pH foarte acid, aproximativ 1,03-3,0, conținutul duodenal poate varia între 4,8 și 8,2, la nivel jejunal pH-ul este în jur de 7,5-8,0, în colon aproximativ 7,0-7,5, în rect 5,5-7,5, în cavitatea bucală 6,2-7,2, în mediul vaginal 3,5-4,2, în uretră 5,0-7,0, iar în secreția conjunctivală 7,3-8,0, intervale care, privite integrat, justifică de ce aceeași substanță activă poate prezenta comportament absorbtiv diferit în funcție de segmentul de contact și de calea de administrare.