

## **Le cours 13**

### **Méthodes de détermination de la biodisponibilité**

La biodisponibilité se réfère à la vitesse et à l'importance du passage du principe actif (médicament ou métabolite) dans la circulation générale, gagnant ainsi le site d'action.

La biodisponibilité d'un médicament dépend plus de sa forme galénique que de ses propriétés physicochimiques, qui régissent son potentiel d'absorption. Les différences de biodisponibilité entre diverses formulations pharmaceutiques d'un certain médicament peuvent avoir une importance clinique; par conséquent, la connaissance de la notion d'équivalence entre les formulations médicamenteuses est essentielle.

**L'équivalence chimique** se rapporte aux formes pharmaceutiques qui contiennent le même composé en quantité identique et satisfont aux normes officielles actuelles; cependant, les ingrédients inactifs dans les produits médicamenteux peuvent différer.

**La bioéquivalence** se rapporte aux produits pharmaceutiques, qui, lorsqu'ils sont administrés au même patient selon le même schéma posologique, produisent des concentrations équivalentes du médicament dans le plasma et les tissus.

**L'équivalence thérapeutique** se rapporte aux produits pharmaceutiques, qui, lorsqu'ils sont administrés au même patient selon le même schéma posologique, produisent les mêmes effets thérapeutiques et indésirables.

Une équivalence thérapeutique est possible malgré des différences de biodisponibilité. Le taux thérapeutique (rapport entre la concentration toxique minimale et la concentration efficace médiane) de la pénicilline est tellement large que l'efficacité et la tolérance ne sont habituellement pas modifiées par les différences modérées de concentration plasmatique dues à des variations de la biodisponibilité dans les dérivés de la pénicilline.

En revanche, pour les médicaments ayant un taux thérapeutique relativement faible, les variations de la biodisponibilité peuvent entraîner une non-équivalence thérapeutique substantielle.

#### **Causes de faible biodisponibilité:**

Les médicaments administrés po doivent traverser la paroi intestinale et atteindre la circulation portale jusqu'au foie; qui sont tous deux, des sites impliqués dans l'effet de 1er passage hépatique (métabolisme d'un médicament avant qu'il n'atteigne la circulation systémique). Une faible biodisponibilité est souvent rencontrée avec les formes orales de médicaments peu solubles dans l'eau et lentement absorbés.

Une présence insuffisamment longue dans le tube digestif est une cause fréquente de faible biodisponibilité. Si le médicament ne se dissout pas rapidement ou s'il ne peut pénétrer la membrane épithéliale (p. ex., lorsqu'il est très ionisé et polaire), le temps

au site d'absorption peut être insuffisant. Dans de telles circonstances, la biodisponibilité subit des variations considérables.

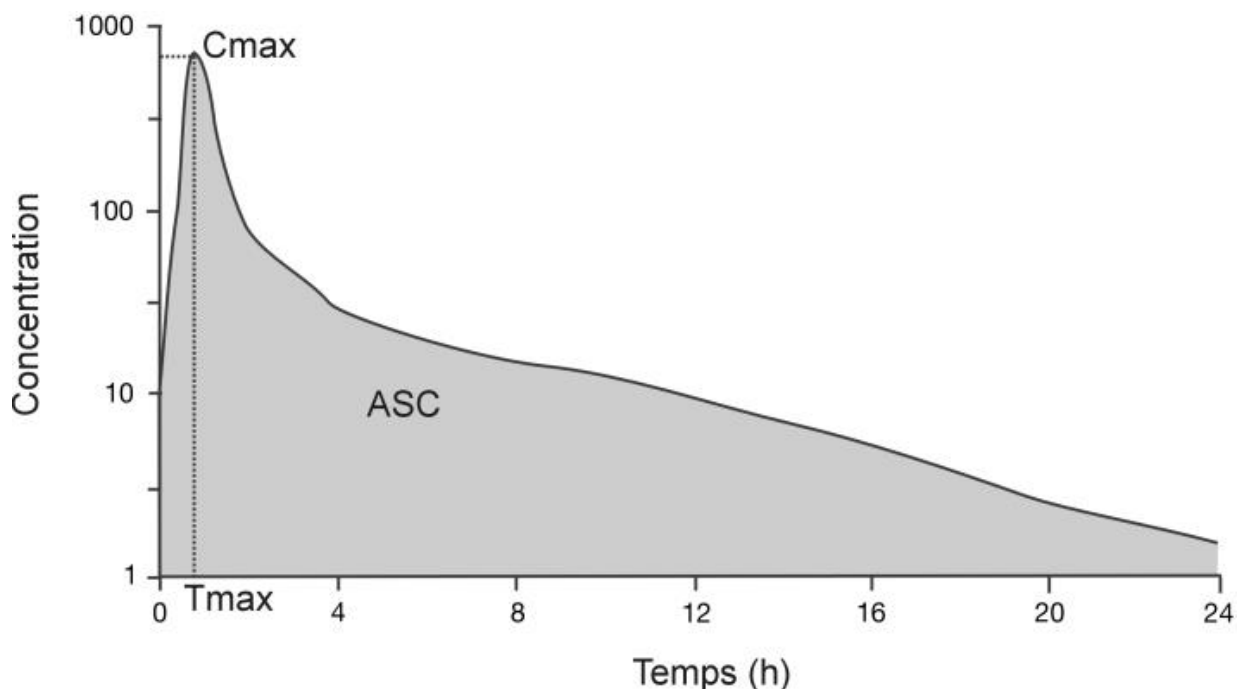
L'âge, le sexe, l'activité physique, les facteurs génétiques, le stress, les pathologies (p. ex., l'achlorhydrie, le syndrome de malabsorption), ainsi qu'une éventuelle intervention chirurgicale antérieure sur le tube digestif (p. ex., chirurgie bariatrique), peuvent également modifier la biodisponibilité des médicaments.

Les réactions chimiques qui réduisent l'absorption peuvent également réduire la biodisponibilité:

la formation d'un complexe (tétracycline et les ions  $\text{Ca}^{++}$ ),  
l'hydrolyse par les sucs gastriques ou par des enzymes digestives (l'hydrolyse de la pénicilline et du chloramphénicol),  
la conjugaison dans la paroi intestinale (la sulfoconjugaison de l'isoprotérénol),  
l'adsorption à d'autres médicaments (de la digoxine à la cholestyramine) et  
la métabolisation par la flore intestinale (digoxin).

La biodisponibilité est usuellement évaluée à partir  
concentration plasmatique maximale (pic) du médicament  
temps de pic (temps nécessaire pour atteindre ce pic,  $T_{\text{max}}$ )

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ASC  
(évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament)



La concentration plasmatique du médicament augmente avec le degré d'absorption. Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique maximale peuvent être erronées, car l'élimination du médicament débute dès son introduction dans le flux sanguin.

Le temps de pic (Tmax) est l'index général le plus largement utilisé pour la vitesse d'absorption; plus l'absorption est lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long.

La mesure la plus fiable de la biodisponibilité d'un médicament est l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est directement proportionnelle à la quantité totale de médicament inchangée présente dans la circulation générale. Les produits médicamenteux peuvent être considérés comme bioéquivalents en quantité et en vitesse d'absorption si leurs courbes de concentrations plasmatiques sont pour l'essentiel superposables.

Dans le cas des médicaments principalement excrétés sous forme inchangée dans l'urine, la biodisponibilité peut être évaluée en mesurant la quantité totale de médicaments excrétée après une seule administration. En principe, le recueil d'urine doit être fait sur une période correspondant à 7 à 10 demi-vies d'élimination pour obtenir une récupération complète du médicament absorbé. Après des administrations multiples, la biodisponibilité peut être évaluée en mesurant la quantité de médicament inchangée récupérée dans les urines des 24 h à l'état stationnaire.

La biodisponibilité peut être déterminée en utilisant les humains et les animaux de laboratoire. La détermination des modèles de biodisponibilité - les études sur les animaux in vivo précède les études chez les êtres humains.

Pour les êtres humains, la biodisponibilité peut être identifier par:

- sur les personnes en bonne santé - volontaires;
- aux patients ayant besoin de ce type de traitement.

Les exigences principales présentées aux médicaments – leur efficacité, la sécurité et la qualité

La solution de ces problèmes a été rendue possible grâce au développement des sciences pharmaceutiques précises, notamment la technologie pharmaceutique et de la pharmacologie, visant à la production de formes de dosage, permettant une utilisation efficace du corps l'ingrédient actif.

*Les étapes du développement de la forme de dosage optimal:*

- *la sélection des substances auxiliaires qui influent sur l'effet thérapeutique de la substance*
- *Le développement de la technologie optimale;*
- *L'étude de la stabilité de la forme médicinale.*

**!!! L'adéquation thérapeutique de la préparation médicinale peut être garantie seulement au contrôle de la bioaccessibilité à toutes les étapes de sa création**

### Par exemple

Application sous forme micronisée anticoagulant indirect - dérivé coumarine - a provoqué une augmentation significative de la concentration de médicament dans le corps dans la fabrication de comprimés, ce qui a conduit à certains poison et surdose mortelle avec les patients.

### **!!!Les méthodes de contrôle de la qualité des médicaments impliquent de tester la biodisponibilité.**

Les méthodes utilisées in vivo et in vitro pour déterminer la disponibilité biologique des médicaments et des produits pharmaceutiques

La biodisponibilité in vivo (disponibilité de résorption) - libération du médicament sur le site de la résorption osseuse. Procédé pharmacocinétique mesure la relation entre la concentration et le temps ou le taux d'élimination du médicament à partir du fluide corporel après l'administration d'une dose unique ou répétée.

Procédé pharmacodynamiques est basée sur la détermination de la gravité d'un effet pharmacologique en mesurant les paramètres physiologiques ou biochimiques correspondants.

*La biodisponibilité peut être réglée définition substance dans le sang ou l'excrétion du médicament ou de ses métabolites dans l'urine après administration unique ou répétée du médicament. Ces méthodes définissent la biodisponibilité, par voie orale, rectale parentérales d'administration. Pommades, liniments, Biodisponibilité correctifs déterminés lors de l'application sur les membranes muqueuses et de la peau.*

*Le schéma de la détermination de la biodisponibilité comprend cinq étapes successives de la recherche.*

La première étape dans la détermination des études de biodisponibilité pour l'administration d'un médicament sous une forme posologique qui est utilisé dans la fabrication de divers facteurs pharmaceutiques. Il est impératif de la mise en place de conditions égales dans l'ensemble du groupe de médicament d'essai (le même poids, le sexe de l'animal, l'alimentation et l'entretien).

La deuxième phase de la recherche - échantillonnage en série de fluides biologiques dans la période de temps strictement stipulé. Il est généralement admis pour effectuer des échantillons de sang pour déterminer la concentration du médicament à l'intérieur d'un temps égal à cinq périodes de demi-vie dans le matériau du corps. La demi-vie du médicament dans le corps - la période pendant laquelle la concentration plasmatique du médicament est réduite de 50%.

À partir d'échantillonnage et la fréquence dépend du type de la forme posologique et la voie d'administration. Lorsque le prélèvement intraveineuse de sang commence après 5 minutes après l'injection, puis poursuivre la collecte d'échantillons sanguins à des intervalles de 10-15 minutes. Pour d'autres méthodes d'administration de médicaments est nécessaire pour établir le temps pour atteindre le pic de

concentration. Pour la détermination précise de la pharmacocinétique de l'ajustement de la concentration sanguine du médicament, la courbe devrait également être effectuée à des intervalles courts.

Il est nécessaire d'obtenir au moins trois valeurs pour atteindre des pics de concentration et 5-6 points sur la partie descendante de la courbe après le début de la pharmacocinétique réduisant la concentration de médicament dans le sang. En règle générale, une seule administration du médicament est suffisante pour les tests sanguins 12-16 pendant l'expérience.

La troisième étape consistant à déterminer la biodisponibilité- la définition et le calcul de la concentration du médicament dans le liquide biologique. La détermination des concentrations de médicament dans un échantillon de fluide biologique est effectuée par divers procédés physico-chimiques ou chimiques. La quatrième étape est soumise aux résultats de l'expérience du traitement statistique. Faire un tableau des données et construire des graphiques montrant la cinétique d'un médicament dans le corps.

La cinquième étape de la recherche comprend l'analyse des indicateurs et la justification des conclusions de l'expérience