

# *BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR*



## Tipuri de metaboliți

■ **Medicament activ → metabolit inactiv** (majoritatea)

■ **Medicament activ → metabolit activ      metabolit toxic**

Codeina, **Heroina** → Morfină

Fenacetina → Paracetamol → **N-acetil-p-benzo-chinon-imina**

Diazepam → Nordiazepam → Oxazepam

■ **Medicament activ → metabolit activ**

Amitriptilina → Nortriptilina

Propranolol → 4-hidroxi-propranolol

## Tipuri de metaboliti

□ *Medicament inactiv (pro-medicament) → metabolit activ*



- Ciclofosfamida → 4-hidroxi-ciclofosfamida  
aldofosfamida
- Pivampicilina }  
➤ Bacampicilina } → Ampicilina
- Levodopa → Dopamina
- Enalapril → Enalaprilat

# *Locul biotransformarii*

□ FICAT

Plamani

Rinichi

Sange

Mucoasa intestinala

# *Efectul primului pasaj*

DUPA ABSORBTIE (INTESTIN, STOMAC)

**EFFECTUL  
PRIMULUI PASAJ**

VENA PORTA

FICAT



- ❑ Acid acetil salilic
- ❑ Alprenolol
- ❑ Clorpromazina
- ❑ Isosorbid dinitrat
- ❑ Levodopa
- ❑ Metoprolol
- ❑ **Morfina**

**Nitroglicerina**

Nortriptilina

Petidina

**Propranolol**

Salbutamol

Verapamil

**Xilina**

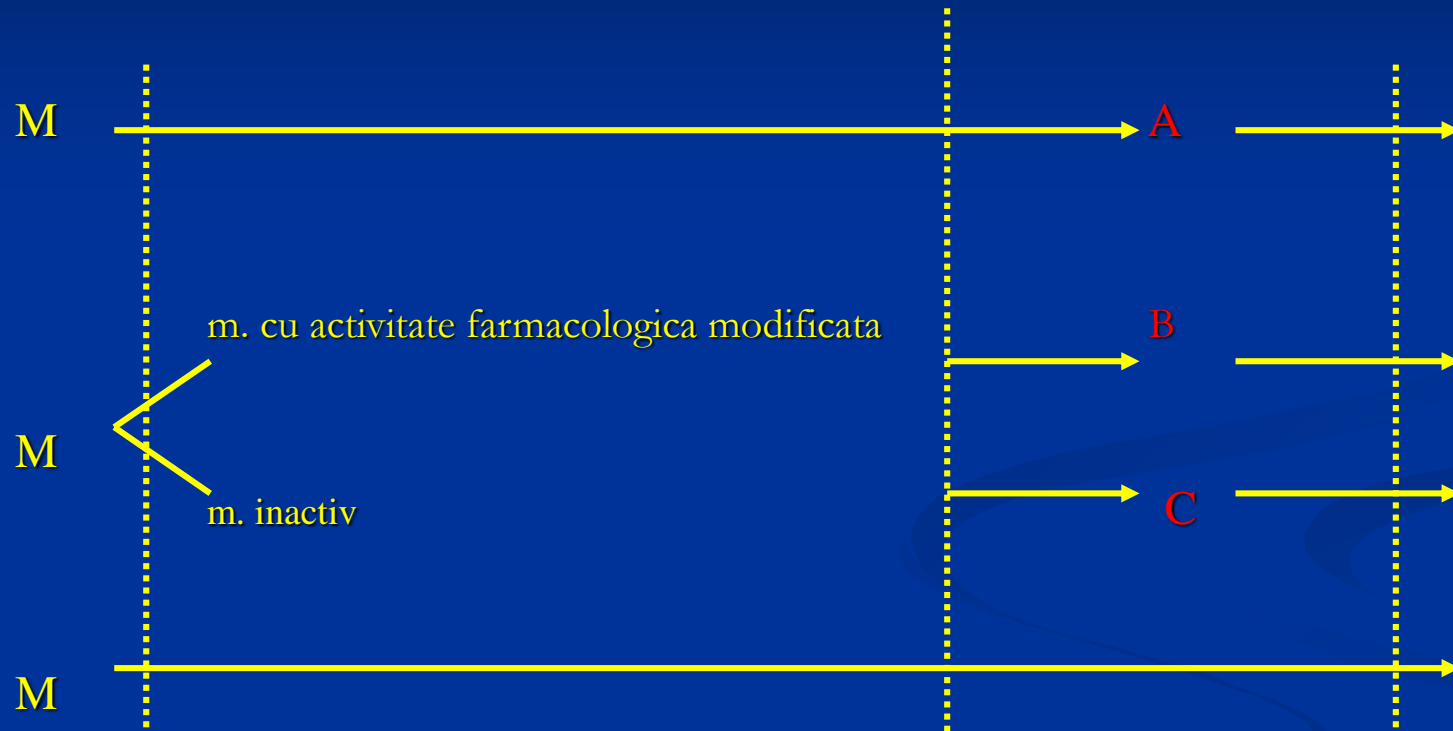
# *Etapele biotransformării medicamentelor*

**M**  $\longrightarrow$  **metaboliti mai polari si hidrosolubili**

ABSORBTIA

BIOTRANSFORMAREA

ELIMINAREA



- **M** = substrat medicamentos (medicament)
- **m** = metabolit
- **A, B, C** = metaboliți conjugați

## □ *Faza I*

### *Oxidarea microzomiala*

□ Citocrom P<sub>450</sub>

□ NADPH (Nicotin amid adenin difosfat redus)

□ O<sub>2</sub>





## □ *Faza II*

❖ *Reactii de conjugare cu formarea de  
metabolit :*

- *inactiv (in general);*
- *mai hidrosolubil decat precursorul sau;*
- *eliminat mai usor prin bila sau urina.*

# ***FACTORII CARE INFLUENTEAZA BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR***

- a) Factorii de mediu;
- b) Varsta;
- c) Sexul;
- d) Factorii genetici;
- e) Starea fiziologica particulara;
- f) Starile patologice;
- g) **Asocierea  
medicamentelor.**

# *Asocierea medicamentelor*

❑ Inductia enzimatica => ↓ efectul farmacologic al M;

Fenobarbital

Rifampicina

Carbamazepina

Diazepam

Fenitoina

Fenilbutazona

❑ **Inhibiție enzimatică** => ↑ efectul farmacologic al M

Substanțe inhibitoare

M cu metabolizare diminuată

Cloramfenicol —→ Dicumarol, Tolbutamida

Isoniazida

Cimetidina —→ Diazepam, Xilina, Teofilina

**! Fenilbutazona**

# ***ELIMINAREA MEDICAMENTELOR***



# *Calea renala de eliminare a medicamentelor*

Principala cale de eliminare a M din organism

Depinde de:

- ❑ starea functionala a rinichiului;
- ❑ pH-ul urinar.

Eliminarea renala implica trei mecanisme:

1. Filtrarea glomerulara;
2. Reabsorbția tubulara;
3. Secretia tubulara activa.

# *Modificarea eliminării renale (E.R.):*

- a) E.R. poate fi *accelerata* în intoxicații;
- b) E.R. poate fi încetinită: în stări patologice

*Factorii care influențează viteza de E.R.:*

- ✓ diureza, pH-ul urinar;
- ✓ mecanismul de eliminare;
- ✓ % de legare de proteinele plasmatică;
- ✓ vârstă;
- ✓ stările patologice.

# *Caile extrarenale de eliminare a medicamentelor*

1. Eliminarea pe cale respiratorie;
2. Eliminarea pe cale cutanata;
3. Eliminarea pe cale digestiva:
  - a) prin secretia salivara;
  - b) prin mucoasa gastrica;
  - c) prin secretia biliara;
4. Eliminarea prin secretia lactata.



## *Eliminarea prin secretia biliara*

- ❑ Prin mecanism de **transport activ**

Se elimina:

- ❑ numeroase M (cu GM > 300);
- ❑ metabolitii glucuronoconjugati;
- ❑ **Antibiotice** (Tetraciclina, **Cloramfenicol**, **Eritromicina**, Rifampicina, **Ampicilina**);
- ❑ Hormonii steroizi;
- ❑ Citostatice;
- ❑ Glicozizi cardiotonici

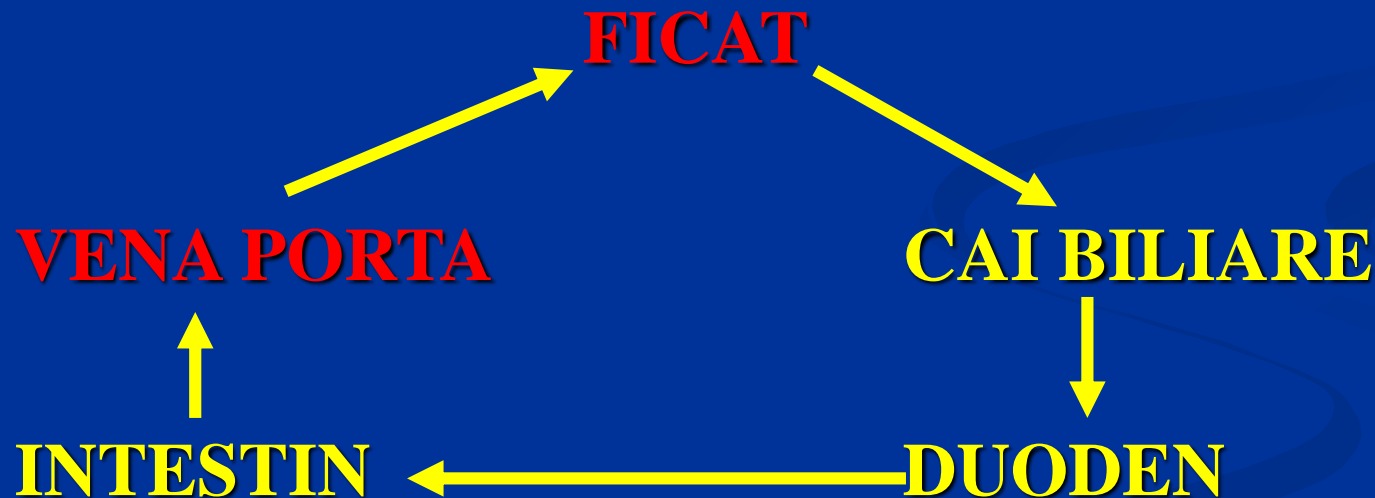
# *Eliminarea prin secretia biliara*

- ❑ Celulele hepatice posedă 3 sisteme transportoare;
- ❑ Utilitatea farmacoterapeutică:

- colecistografia;
- utilizarea în infecții biliare a antibioticelor eliminate biliar (Ampicilina)

## *Aspecte particulare ale eliminării M prin bila:*

- intarzierea eliminării in insuficienta hepatica;
- participarea la **circuitul entero-hepatic**



# *Parametrii farmacocinetici si importanta lor in practica*

1. Concentratia plasmatica (**C**);
2. Biodisponibilitatea (**Bd**);
3. Timpul de injumatatire ( **$t_{1/2}$** );
4. Volumul aparent de distributie (**Vd**);
5. Clearance-ul medicamentului (**Cl**).

# *1. Concentratia plasmatica*

- Exprima direct disponibilul de M pentru actiune

Permite calculul:

- $D_{\text{incarcare}} = V_d \times C;$

- $D_{\text{intretinere}} = Cl \times C$

## *2. Biodisponibilitatea*

Este definita ca fiind viteza si cantitatea in care SM dintr-un produs farmaceutic este absorbita in circulatia sistemica.

Tipuri de biodisponibilitate:

- ☐ Bd absoluta;
- ☐ Bd relativa;
- ☐ Bd relativa optimala

# *Biodisponibilitatea absoluta*

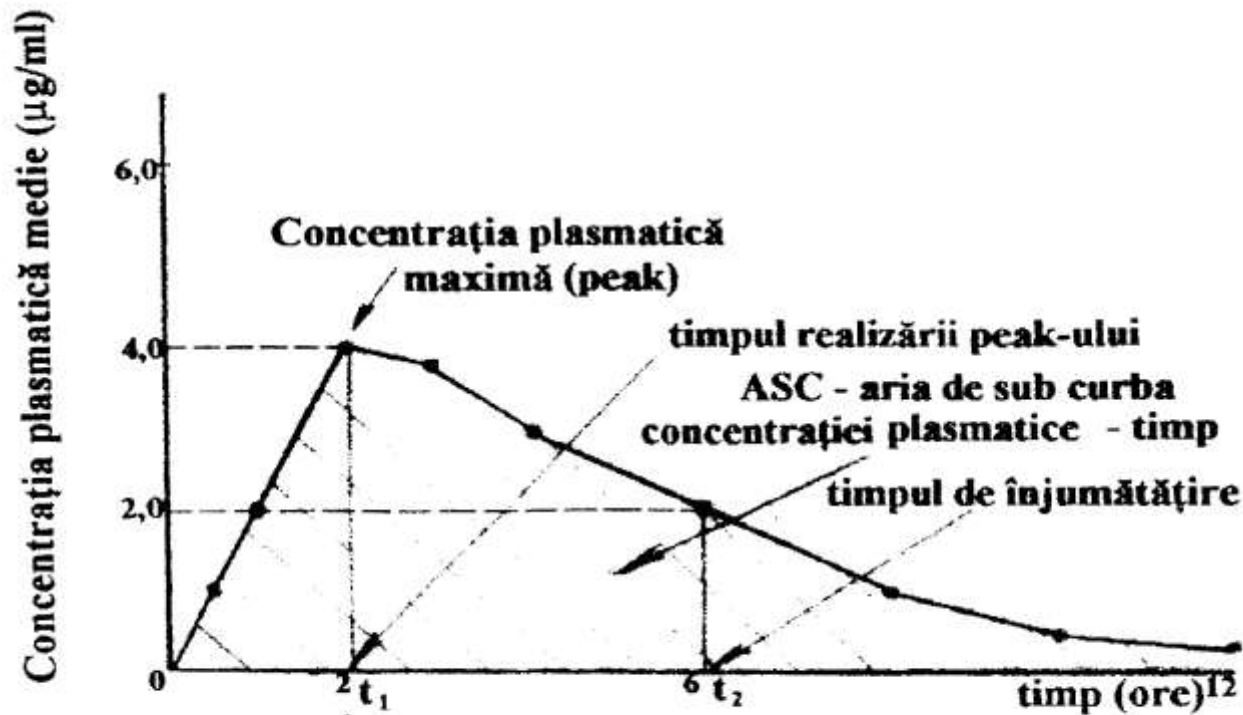
Bd absoluta se poate aprecia in functie de:

□ Concentratia plasmatica a M:

$$\text{Bd\%} = \frac{C_{po}}{C_{piv}} \times 100$$

□ Aria de sub curba concentratiilor plasmatice  
functie de timp

$$\text{Bd\%} = \frac{ASCo}{ASCiv} \times 100$$



*Curba concentrație plasmatică - timp după administrarea orală a unui medicament*



# ***Biodisponibilitatea relativa***

**Importanta:** aprecierea bioechivalentei a doua forme farmaceutice asemenea sau **NU**

*Bioechivalenta medicamentoasa:*

$$\text{Bd (M1)} = \text{Bd (M2)}$$

**Importanta bioechivalentei:** in cazul substitutiei medicamentoase

- ❖ Studiile de Bd:
- ❖ Influenta alimentatiei;
- ❖ Bioechivalenta mai multor preparate;
- ❖ Interactiuni medicamentoase;
- ❖ Existenta unui efect important al primului pasaj;
- ❖ Influenta factorilor fiziologici sau fiziopatologici asupra absorbtiei SM;
- ❖ Evaluarea bioechivalentei a doua forme farmaceutice.

### *3. Timpul de injumatatire*

Se poate determina in doua moduri:

- grafic, din curba concentratiei plasmatice → timp;
- Prin calcul cu formula

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

*Importanta practica:*

Calculul C plasmatica (platou) =  $4 \times t_{1/2}$

## *4. Volumul aparent de distributie*

Este definit ca volumul total de lichid in care s-a produs distributia M in organism.

Se calculeaza cu formula:

$$V_d = \frac{D \text{ (mg)}}{C \text{ (mg/l)}} \Rightarrow V_d \text{ (l)}$$

**Importanta practica:**

D incarcare =  $V_d \times C$

Clearance-ul plasmatic al M din formula  $t_{1/2}$

## 5. Clearance-ul medicamentelor

Parametrul farmacocinetic calculat cu formula:

$$Cl = \frac{V}{C}$$

v = viteza de epurare a M

c = concentratia M in lichidul biologic

Poate fi definit:

- ❖ Clearance-ul **plasmatic**;
- ❖ Clearance-ul unui **organ** (renal, hepatic, al altor organe);
- ❖ Clearance-ul **sistemic total**.

## *Clearance-ul plasmatic*

Reprezinta volumul de plasma epurat de M in unitatea de timp (ml/minut).

Se calculeaza cu formula:

$$Cl_p = K_e \times V_d$$

**Importanta practica:**

- Calculul dozei de intretinere a M.

## *Clearance-ul unui organ*

- Depinde de clearance-ul intrinsec al unui organ (rinichi, ficat);
- Dacă clearance-ul intrinsec este  $\gg$  decat perfuzia cu sange a organului  $\Rightarrow$  epurarea depinde de fluxul sanguin care trece prin organul respectiv

## *Clearance-ul sistemic total*

Reprezinta suma clearance-urilor organelor implicate in epurarea medicamentelor:

$$Cl_t = Cl_{\text{renal}} + Cl_{\text{hepatic}} + Cl_{\text{altor organe}}$$